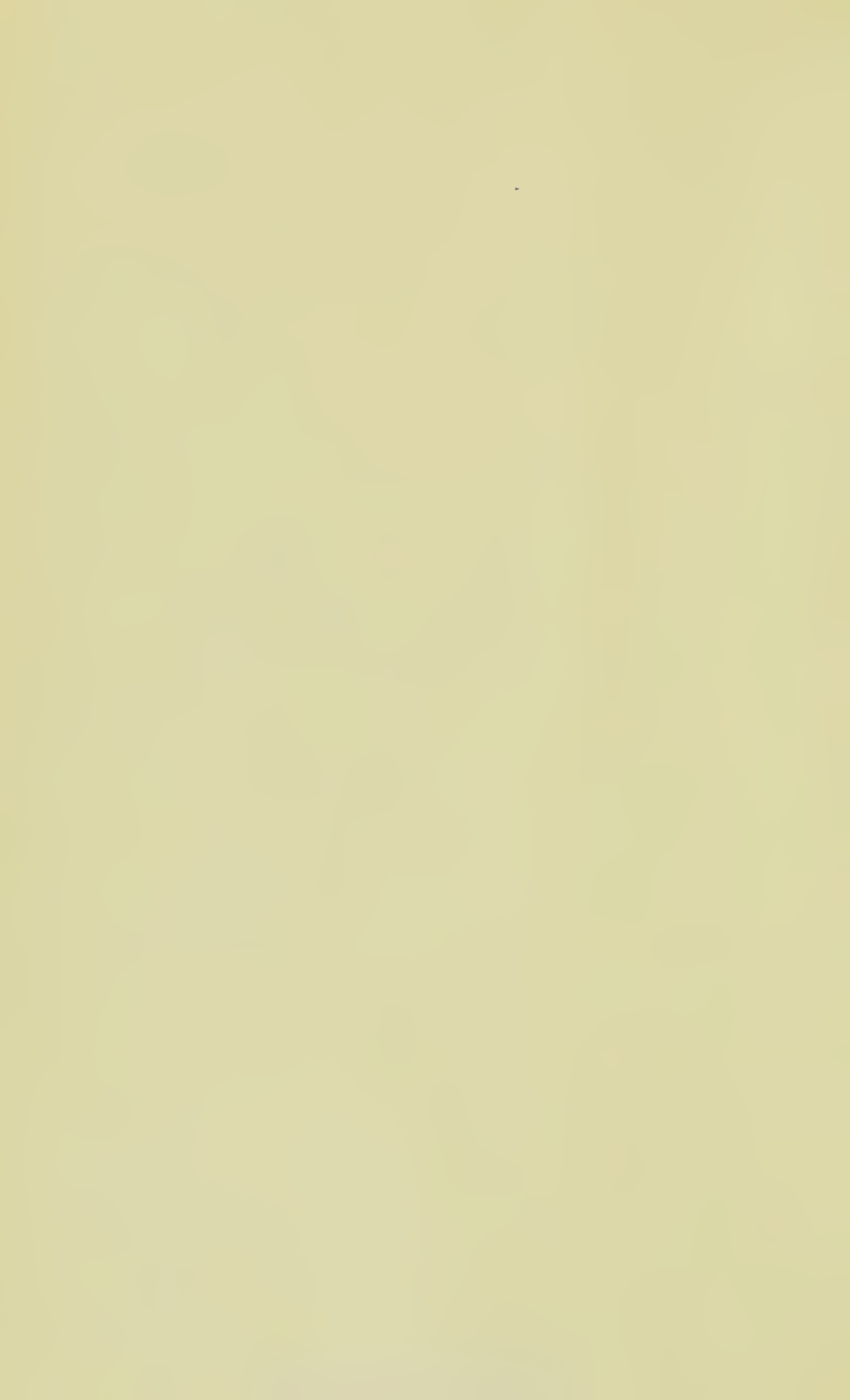








Schutzimpfung und Serumtherapie.



Schutzimpfung und Serumtherapie.

Zusammenfassende Uebersicht

über

die Immunitätslehre mit besonderer Berücksichtigung der Blutserumtherapie.

Von

Dr. A. Dieudonné,

K. b. Assistenzarzt I. Kl.
kommandirt zum Kaiserlichen Gesundheitsamt.



Leipzig, 1895.

Verlag von Johann Ambrosius Barth
(Arthur Meiner).

Druck von Metzger & Wittig in Leipzig.

Vorwort.

Durch die Einführung der Serumtherapie in die Praxis hat sich das Interesse für die Lehre von der Immunität auch weit über die bacteriologischen Kreise hinaus verbreitet. Die Litteratur über diesen Gegenstand ist im Laufe besonders der letzten Jahre derartig angewachsen und ausserdem in den verschiedensten Zeitschriften so zerstreut, dass es für den nicht speciell mit diesen Fragen beschäftigten Arzt schwierig ist, dieselbe zu übersehen. Wenn ich nun, einer Aufforderung der Verlagsbuchhandlung folgend, es unternehme, eine zusammenfassende Übersicht über den jetzigen Stand der Lehre von der Immunität mit besonderer Berücksichtigung der Blutserumtherapie zu geben, so bin ich mir wohl bewusst, dass dieselbe bei dem grossen vorliegenden Material auf Vollständigkeit keinen Anspruch machen kann. Speciell bei der Serumtherapie ist gerade in der allerneuesten Zeit unter dem Einfluss des Erfolges des Diphtherieheilserums eine wahre Hochfluth von theilweise nur vorläufigen Mittheilungen erschienen, von denen leicht die eine oder andere übersehen werden konnte. Trotzdem, hoffe ich, wird sich das Werkchen zur raschen Orientirung auf dem Gebiete der Immunitätslehre eignen.

Berlin, im September 1895.

Dieudonné.

Inhaltsverzeichniss.



I. Angeborene Immunität.

Unter Immunität verstehen wir die bekannte Thatsache, dass sich gewisse Individuen und Thierklassen einer Infectionsgefahr gegenüber widerstandsfähig zeigen, welche für andere verderblich ist. Man unterscheidet eine angeborene, von vornherein vorhandene, und eine erworbene Immunität. Eine angeborene, individuelle Widerstandsfähigkeit innerhalb derselben Species ist bei jeder grösseren Epidemie eine allbekannte Erscheinung. Gegen Scharlach, Masern, Pocken sind viele Individuen völlig widerstandsfähig und selbst bei schweren Choleraepidemieen wird immer nur ein Bruchtheil der Bevölkerung ergriffen. Ausser der individuellen haben wir eine Arten- und Rassenimmunität zu unterscheiden. So werden von einzelnen Infectionskrankheiten nur Menschen, von anderen nur wieder Thiere und zwar hier wieder nur bestimmte Thierarten ergriffen. Für Syphilis, Scharlach, Masern u. a. scheint nur der Mensch empfänglich zu sein. Pasteur hat gezeigt, dass Hühner und die algerischen Schafe gegen Milzbrand immun sind. Ferner sind Ratten und Tauben gegen Milzbrand, Hühner gegen Tetanus, Kaninchen gegen Rotz, Hunde gegen Tuberculose unempfänglich. Was die Rassenunterschiede betrifft, so ist es bekannt, dass Feldmäuse in hohem Grade für Tuberculose und Rotz disponirt sind, während weisse Mäuse und Hausmäuse sich völlig refractär dagegen zeigen. Der Micr. tetragenus tödtet weisse Mäuse, ist aber den grauen gegenüber unschädlich. Neger sind immun gegen Gelbfieber und für Malaria weniger disponirt als die weisse Rasse.

Dagegen zeigen die Neger wieder eine erhöhte Disposition für Tuberculose und Pocken.

Neuere Erfahrungen haben gelehrt, dass sich eine solche Widerstandsfähigkeit experimentell herabsetzen lässt. So konnten durch künstliche Störungen des Stoffwechsels eine Reihe sonst immuner Thiere für eine bestimmte Infectionskrankheit empfänglich gemacht werden. Canalis und Malpurgo hoben die natürliche Widerstandsfähigkeit der Tauben gegen Milzbrand durch längeres Hungern vor oder von der Impfung ab vollständig auf. Wiederernährung war im Stande, den Tauben ihre Immunität selbst nach längerem Hungern wiederzugeben und erst nach 8—9 Tagen war dieselbe endgiltig verloren. Pernice und Alessi erhielten ähnliche Resultate für Milzbrand bei Hunden durch Dürsten. Charrin und Roger setzten die Immunität der Ratten gegen Milzbrand durch Ermüdung in Folge Gehenlassens in der Tretmühle herab. K. Müller zeigte, dass diese Unempfänglichkeit der Ratten bei Fütterung mit Brot geringer wird als bei Fleischfütterung. Gibier wies zuerst die nachher wiederholt bestätigte Thatsache nach, dass die sonst gegen Milzbrand immunen Frösche in einem Wasser von etwa 35^0 gehalten für eine Infection empfänglich werden. Umgekehrt machten Pasteur und Wagner Tauben und Hühner, welche eine Eigentemperatur von 42^0 zeigen, durch künstliche Temperaturherabsetzung mittelst kühler Bäder, sowie mittelst Chloral- und Antipyrineinspritzungen für Milzbrand empfänglich. Auch pathologische Veränderungen allgemeiner Natur verändern die natürliche Immunität. Nach Gottstein beraubt Blutkörperchenzerstörung durch Injection von Pyrogallol in nicht tödtlichen Gaben Meerschweinchen ihrer Immunität gegen Hühnercholera. Wiederholte Blutentziehungen, sowie reichliche Wassereinspritzungen erhöhen die Disposition für Eiterung.

Eine solche Herabsetzung der natürlichen Widerstandsfähigkeit durch äussere Einflüsse, wie wir sie hier im Thierexperiment an einigen Beispielen kennen gelernt haben, ist auch am Menschen zu beobachten. Individuen, deren Ernährung darniederliegt, sind bekanntlich stets bei Epidemieen besonders gefährdet. Auch psychische Einflüsse (Kummer,

Aufregungen u. a.) können unzweifelhaft die Empfänglichkeit für eine Krankheit steigern. Bekanntlich ist die Tuberculose unter den Gefangenen ziemlich häufig.

Umgekehrt lässt sich durch eine Besserung des Ernährungszustandes die Widerstandsfähigkeit wesentlich erhöhen. Wie wir also sehen, kann sich die natürliche Resistenzfähigkeit erheblich ändern.

Bei der Frage nach dem Zustandekommen der Immunität müssen wir zunächst die äusserlich gelegenen Schutz- und Abwehrvorrichtungen des Körpers berücksichtigen. Bei der überaus reichlich vorhandenen Infectionsgelegenheit sind es vor Allem die äusseren Eingangspforten, welche ein Hingelangen der Keime zur specifischen Invasionsstätte erschweren. Eine solche lokale Immunität lässt sich z. B. am Verdauungstractus des Menschen, der in seiner ganzen Ausdehnung mit pathogenen Bacterien in Berührung kommt, beobachten. Die Mund- und Nasenhöhle ist bekanntlich ein Aufenthaltsort einer ganzen Reihe von pathogenen Microorganismen und doch kommen von hier aus verhältnissmässig selten Infectionen vor. Für die Immunität des Magens gibt die bactericide Wirkung der Salzsäure eine Erklärung.

Daneben sind aber zweifellos im Innern des Organismus hochwirksame Schutzkräfte vorhanden, über deren Wesen und deren Natur im Laufe der Jahre zahlreiche Untersuchungen ausgeführt und mehrere Hypothesen aufgestellt wurden.

Immunitätstheorieen.

Für die Erklärung der Immunität, sowohl der natürlichen wie der künstlich erworbenen, wurden eine Reihe von Theorieen aufgestellt, von denen allerdings einige nur noch historisches Interesse haben.

Die älteste derselben ist die von Pasteur und Klebs aufgestellte sogenannte Erschöpfungshypothese, welche sich dahin ausspricht, dass bei der ersten Erkrankung die für das Wachsthum der betreffenden Bacterienart nothwendigen Nährstoffe im Körper verbraucht sind, sodass die bei einem zweiten Angriff eindringenden Bacterien die zu ihrer Entwickelung nöthigen Stoffe nicht mehr finden. Diese Hypothese ist schon desswegen nicht haltbar, da bekanntlich

auch durch bacterienfreie lösliche Substanzen künstliche Immunität hervorgerufen werden kann. Ausserdem bilden, wie durch zahlreiche Versuche nachgewiesen ist, die Gewebssäfte vieler natürlich immuner oder künstlich immunisirter Thiere einen vortrefflichen Nährboden für die betreffenden Bacterienarten.

Die von Chauveau und Wernich aufgestellte Retentionshypothese nimmt an, dass die von den Microben gebildeten giftigen Stoffwechselerzeugnisse einerseits die weitere Entwicklung der Bacterien verhindern und so die Krankheit beenden, andererseits den Körper derartig durchtränken, dass eine abermalige Invasion derselben Bacterien unmöglich ist. Gestützt war diese Theorie auf die Thatsache, dass bei gewissen Gährungen Substanzen entstehen, welche die weitere Vermehrung der gährungerregenden Bacterien selbst zu hemmen vermögen. Diese Hypothese lässt sich aber nur schwer mit der Thatsache in Einklang bringen, dass die erworbene Unempfänglichkeit Jahre lang andauern kann. Eine solche Haltbarkeit kann nicht durch derartige leicht lösliche Substanzen bedingt sein, da ja selbst schwerer lösliche Stoffe wie z. B. metallische Gifte bald wieder ausgeschieden werden.

Eine dritte Hypothese ist die von Buchner und Wolffberg aufgestellte lokalistische Theorie, welche wesentlich von den Verhältnissen bei der Schutzpockenimpfung ausging. Sie ist jetzt vollständig verlassen. Dieselbe nahm an, dass in der Pockenpustel nur die schwächsten Zellelemente zu Grunde gehen, während die kräftigen erhalten bleiben. Durch die erstmalige Invasion der Krankheitserreger sind also nur die widerstandsfähigsten Zellen zurück geblieben, von welchen aus die neue Epidermis gebildet wird. Da die Eigenschaften der kräftigen Zellen auf ihre Nachkommen vererbt werden, so vermögen dieselben ein nochmaliges Eindringen derselben Microbenart zu vereiteln. Wie wir sehen, stützt sich diese Hypothese vollkommen auf die Darwin'sche Lehre. Die Immunität ist durch Auslese im Kampf ums Dasein und die Vererbung erworbener Eigenschaften zu Stande gekommen.

Diese älteren Hypothesen über das Wesen der Immunität sind wie schon erwähnt, jetzt fast allgemein aufgegeben

worden, dagegen haben zur Zeit folgende 3 Hypothesen die meisten Anhänger, um deren wissenschaftliche Begründung sich besonders die Forscher E. Metschnikoff und H. Buchner die grössten Verdienste erworben haben.

Die eine derselben, eine celluläre, ist die bekannte im Jahre 1883 zuerst publicirte Phagocytentheorie Metschnikoff's. Die Phagocyten (weisse Blutkörperchen verschiedener Art und andere vom mittleren Keimblatt abstammende Zellen) besitzen die gemeinsame Eigenschaft, aufgenommene Körperchen zu verdauen. Von allen Zellen sind sie die einzigen, welche noch die intracellulare Verdauung zeigen. Die ersten Beobachtungen stellte M. an den Daphnien, einer Gattung von Wasserflöhen, an. Eine bei diesen Thieren vorkommende Sprosspilzkrankheit sah er in Heilung übergehen, nachdem sämmtliche Keime von den Zellen aufgenommen waren. Aehnliche Beobachtungen wurden mit Milzbrandbacillen beim Frosch gemacht. Hierbei zeigten die in dem Inneren der Phagocyten aufgenommenen Bacterien ganz eigenartige Veränderungen, welche von den sonst beim Zugrundegehen in den Kulturen beobachteten völlig verschieden ist: sie quellen auf, die Konturen werden undeutlich und es erfolgt wahre Verdauung. Die Microben werden keineswegs in degenerirtem Zustande, ähnlich wie es bei todten Körperchen, Karmin, Kohle u. a. der Fall ist, auf genommen, sondern noch in voller Lebensthätigkeit. Metschnikoff gelang es sogar von einem bereits aufgefressenen Milzbrandbacillus noch eine Kultur herzustellen, welche völlig virulent war.

Eine besondere Stütze für die Bedeutung der Phagocytose sieht M. darin, dass auch beim immunen Thier die Microben sich vermehren, wenn sie vor den Angriffen der Leucocyten geschützt sind. So keimten Milzbrandsporen in der Subkutis immunisirter Kaninchen aus, wenn man die Sporen durch Einschluss in ein kleines Papiersäckchen oder durch Umhüllung mit etwas Watte vor den Angriffen der Leucocyten schützte. Alle Bacillen aber, welche aus der schützenden Umhüllung heraus geriethen, wurden aufgefressen und an ihrer Weiterentwicklung verhindert.

Die angeborene Immunität beruht nach Metschnikoff

darauf, dass die Leucocyten befähigt sind, die eingedrungenen Mikroben rasch aufzunehmen, während bei den empfänglichen Thieren die Bacterien frei bleiben. Die erworbene Immunität kommt dadurch zu Stande, dass durch das einmalige Ueberstehen der Krankheit die Phagocyten noch sicherer und rascher ihre vernichtende Thätigkeit auszuüben befähigt werden.

Die Anlockung der Bacterien erfolgt, wie Pfeffer und Buchner gezeigt haben, durch die Produkte der Bacterienthätigkeit (Chemotaxis). Eine gewisse Reihe dieser Körper lockt die Leucocyten an — positive Ch. —, andere stossen sie ab — negative Ch. — Sobald ein Infectionserreger sich im Körper vermehrt, bildet er auch anlockende Substanzen, aber je virulenter er ist, um so energischer sind auch die Gifte, die er erzeugt. Dadurch werden die Leucocyten in ihrer Wirksamkeit gelähmt und zum Auffressen der Microben unfähig. Bei einem künstlich immunisirten Thiere existirt dagegen eine gewisse Angewöhnung der Zellen, welche dieselben befähigt, die Microben aufzufressen, bevor letztere noch bemerkenswerthe Mengen von Toxin gebildet haben.

Die zweite Hypothese, eine humorale, stützt sich auf die von Grohmann, v. Fodor, Nissen, Nuttall und besonders von H. Buchner und seinen Schülern experimentell festgestellte Thatsache, dass das zellfreie Blutplasma und Blutserum der verschiedensten Warmblüter und des Menschen starke bactericide Eigenschaften besitzt. Grohmann hatte gefunden, dass zellenfreies Pferdeblutplasma verschiedene Microorganismen in ihrem Wachsthum beeinträchtigte. v. Fodor konstatirte, dass das frisch aus der Ader entleerte Kaninchenblut im Stande ist Milzbrandbacillen abzutödten. Genauere Untersuchungen über diese bactericide Eigenschaften des Blutes machte Nuttall, wobei sich zeigte, dass nicht nur das Blut, sondern auch die Pericardialflüssigkeit und der Humor aqueus von Hunden und Kaninchen die Eigenschaft besitzt Milzbrandbacillen zu tödten. Die Arbeiten von Nissen und Buchner gaben dann den Beweis, dass zellenfreies Blutplasma und Blutserum dieselbe bacterientödtende Kraft besitzt wie defibrinirtes

Blut. Bei seinen Untersuchungen über die Immunität der Ratten konstatirte Behring, dass das Blutserum der gegen Milzbrand immunen weissen Ratten keinen geeigneten Nährboden für Milzbrandbacillen darstellt, während dieselben in dem Blutserum mehrerer für Milzbrand empfänglicher Thierarten üppig wuchsen, wobei nach Behring der Alkaligehalt des Serums eine Rolle spielt.

Durch eine Reihe weiterer Arbeiten von Behring, Nissen und Anderen ist es festgestellt, dass dasselbe Serum nicht alle pathogenen Arten gleichmässig tödtet, sondern einzelnen Arten gegenüber machtlos ist, während es wieder andere in grosser Anzahl zu tödten vermag. Ferner kann ein bestimmtes Quantum Blut nur eine gewisse Menge eingebrachter Bacterien vernichten, sodass die verschont gebliebenen in dem Blute sich stark vermehren können. Ausserdem zeigt das Serum verschiedener Thierarten und auch verschiedener Individuen qualitative Differenzen in der bactericiden Eigenschaft. Endlich ergab eine Reihe von Untersuchungen, dass bei gewissen Infectionen und bei gewissen Thierarten Beziehungen zwischen der bacterientödtenden Eigenschaft einerseits und der Immunität andererseits bestehen. Ueber die Natur dieser bacterientödtenden Substanzen im Blut, der sog. Alexine, ist noch wenig sicheres bekannt. Sie gehören nach Buchner zu den labilsten Körpern der physiologischen Chemie, sind noch empfindlicher als die Enzyme und werden bereits durch eine Erwärmung auf 50—55°, ferner durch das Sonnenlicht und durch die Alexine anderer Thierspecies zerstört. Ausserhalb des Körpers gehen sie bald zu Grunde und es ist bis jetzt auf keine Weise gelungen, sie längere Zeit wirksam zu konserviren. Die Alexine verhalten sich gegenüber verschiedenen Bacterienarten und Blutarten ungleich je nach der Thierspecies, welcher das betreffende Serum entstammt. Ausser auf Bacterien wirken sie auch schädigend und tödtend auf rothe Blutkörperchen und ausserdem auf Leucocyten fremder Thierspecies. So zerstören Hunde- und Kaninchenserum beim gegenseitigen Kontakt gegenseitig sowohl ihre globulicide als ihre bactericide Wirksamkeit. Bezüglich der Natur der Alexine beschränkten sich die Untersuchungen

Buchner's im wesentlichen auf ein genaues Studium des gesetzmässigen Einflusses, den die Anwesenheit von Neutralsalzen in der umgebenden Lösung auf dieselben ausübt. Die Analogie, welche sich in dem bezüglichen Verhalten mit jenem der Enzyme und Toxalbumine, der rothen Blutkörperchen und Milzbrandsporen herausstellte, spricht für die eiweisshaltige Natur der Serumalexine.

Die Frage nach der Herkunft dieser Alexine führt uns zu einer dritten, zwischen der cellulären und der humoralen Theorie vermittelnden Hypothese. Darnach sind die Leucocyten in der That an der Abwehr der Infectionserreger betheiligt, aber nicht durch den Akt des Auffressens und Verdauens der Bacterien an und für sich, sondern durch gelöste Stoffe, welche von ihnen ausgeschieden werden und die den leucocytenhaltigen Exsudaten ihre erhöhte bacterienfeindliche Wirksamkeit verleihen. Diese Theorie ist durch eine Reihe von experimentellen Arbeiten gestützt. Schon im Jahre 1888 hatte Sahli die Vermuthung ausgesprochen, dass die Zellen die Pilze durch chemische Einflüsse vernichten, dass also die lebende Zelle antiseptische Eigenschaften zeige. Eine Bestätigung dieser Vermuthung haben die hochinteressanten Versuche A. Kossel's ergeben, welche zeigten, dass die Kerne der Lymphzellen Nucleïnsäuren enthalten, welche an das Eiweiss mehr oder weniger gebunden sind. Diese Nucleïnsäure hat schon in einer 0.5 proc. Lösung eine abtödtende Wirkung auf Typhus- und Cholerabacillen, sowie auf Staphylo- und Streptococcen. Wenn man bedenkt, dass auch das Blutserum Nucleïn enthält, welches eine bactericide Kraft entfaltet, so brauchen wir die celluläre und die humorale Theorie keineswegs einander entgegenzustellen, da wahrscheinlich dieselbe Substanz die Bacterientödtung verursacht. Besonders bemerkenswerth ist, dass die Lymphzellen von allen untersuchten Organen diejenigen sind, aus denen die Nucleïnsäure am leichtesten ohne tiefer greifende chemische Einwirkungen dargestellt werden kann. Vaughan konnte durch subkutane Injection von Nucleïnsäure Thiere gegen spätere Infection mit Pneumoniecoccen immunisiren und zwar tödtete das Mittel nicht nur die Bacterien selbst ab, sondern es

übte auch eine Reizung aus auf die Organe, welche die Aufgabe haben, den Körper gegen Infection zu schützen.

Einen überzeugenden Beweis für die Bedeutung der Leucocyten als Quelle der bacterienfeindlichen Stoffe erbrachte Buchner. Durch Injection von sterilisirten Emulsionen von Weizenkleber in die Pleurahöhle bei Kaninchen und Hunden gelang es, stark leucocytenhaltige und bacterienfreie Exsudate zu gewinnen, welche stärker bactericid wirkten als das Blut und das Serum des gleichen Thieres. Diese Mehrleistung musste wohl auf die Leucocyten bezogen werden; aber es fragte sich, ob dieselbe nicht durch die Phagocytose, welche sehr reichlich zu beobachten war, erklärt werden konnte. Da mikroskopisch in den Exsudatproben Phagocytose zu konstatiren war, schien die stärkere bactericide Wirkung zunächst hierauf zu beruhen. Um dieses zu entscheiden, wurde von Buchner ein Theil des gleichen Exsudates vor Aussaat der Bacterien in einer Kältemischung zum Gefrieren gebracht und dann vor der Anwendung wieder aufgethaut. Aus früheren Untersuchungen war es bekannt, dass die Alexine durch das Gefrieren ihre Wirksamkeit nicht verlieren, während die Leucocyten der Warmblüter dadurch getödtet werden. Die Phagocytose war also in einer solchen, dem Gefrierprocess unterworfenen Exsudatprobe mit Sicherheit ausgeschlossen. Trotzdem zeigte sich in den gefrorenen und wieder aufgethauten Proben der Exsudate stets mindestens die gleiche bactericide Action, wie in den nicht gefrorenen Proben. Demnach kann die bactericide Wirkung dieser Exsudate nicht auf Phagocyitismus beruhen, sondern sie geht von gelösten Stoffen aus, deren Abstammung aus den Leucocyten angenommen werden muss.

Diese letztere Folgerung wird noch besonders dadurch nahe gelegt, dass Proben von Blutserum, denen feste, flockige Leucocytenmassen aus der Pleurahöhle zugesetzt wurden, nach dem Gefrieren und Wiederaufthauen ebenfalls stärker bactericid wirkten als das einfache Serum. Wurde das Exsudat und das Leucocytengemisch während einer halben Stunde auf 55° erwärmt und nach der Abkühlung mit Bacterien besät, so war niemals eine Bacterien-

abnahme, sondern jedesmal rasche Vermehrung zu beobachten. Dadurch ist bewiesen, dass die bactericiden Wirkungen der Exsudate von den labilen, activen Substanzen ausgehen, wie sie im Blutserum vorkommen.

Auch von anderen Seiten wurden ähnliche Beobachtungen gemacht, wenn dieselben auch zum Theil anders gedeutet wurden. Denys und Kaisin beobachteten beim Hund als unmittelbare Folge der Milzbrandinokulation nicht nur ein starkes Ansteigen der bactericiden Wirkung des Blutes, sondern auch beträchtliche Hyperleucocytose.

Denys berichtete auf dem Budapester Kongress über Versuche, bei denen er mittelst Injection abgeschwächter Kulturen Exsudate erzeugte. Diese erwiesen sich kurz nach Beginn des Versuches klar und wurden von Stunde zu Stunde reicher an Leucocyten. In demselben Masse stieg die bactericide Kraft der Exsudate, während das Serum des gleichzeitig entnommenen Blutes eine solche Veränderung nicht zeigte. Durch Ausfällen der Leucocyten aus dem Exsudat und durch Erwärmen des letzteren auf 50—60° wurde die bactericide Kraft aufgehoben, um dann auf Zusatz von Leucocyten wieder in Erscheinung zu treten. Demnach wäre dieselbe allein auf die Leucocyten zurückzuführen.

Die englischen Gelehrten Hankin, Kanthack und Hardy sehen in den eosinophilen Leucocyten die wesentlichste Rolle bei der entzündlichen Reaction. Nach der Ansicht von Hankin sind die Alexine nichts anderes als ein Produkt dieser eosinophilen Zellen.

Denys und Havet gewannen durch subkutane oder intrapleurale Injection getödteter Kulturen von Staphylococcen oder Choleravibrionen bei Hunden stark leucocytenhaltige Exsudate. Dieselben wirkten kräftig bactericid; wurden dieselben durch Papier filtrirt, wobei die Leucocyten zurückgehalten werden, so zeigte das Filtrat beträchtlich geringere Wirksamkeit, während Zugabe der abfiltrirten Leucocyten die Wirkung wieder herstellte. Ebenso konnte durch Centrifugiren aus den Exsudaten ein an Leucocyten ärmerer, schwächer wirksamer, seröser Antheil gewonnen werden, dem gegenüber das leucocytenreiche Depot wesentlich stärker bactericid sich erwies. Denys und Havet

erklären diese bactericide Wirksamkeit, die von den Leucocyten ausging, ausschliesslich durch Phagocytose, von der sie sich mikroskopisch überall überzeugen konnten. Nach den Versuchen Buchner's scheint es dagegen wahrscheinlicher, dass die Leucocyten durch bactericide Stoffe wirken, welche von ihnen ausgeschieden werden und ausserhalb dieser Zellen ihren schädigenden Einfluss auf die Infectionserreger ausüben. Demnach wäre die Phagocytose nicht die wesentliche und einzige Vorbedingung der bactericiden Leistung der Leucocyten, sondern sie besitzt mehr den Character eines secundären Vorgangs.

Diese vermittelnde Hypothese hat in der That sehr viel für sich; mit Recht betont Buchner, dass auf Grundlage derselben eine Verständigung mit der Phagocytentheorie sehr wohl möglich sei, da nunmehr auch die Forschungen über die bactericiden Wirkungen von Blut und Serum zu dem Endergebniss führen, den Leucocyten die entscheidende Rolle als Träger der bactericiden Stoffe zuzuweisen. Das ganze grossartige Beobachtungsmaterial, das Metschnikoff und seine Mitarbeiter über phagocytäre Vorgänge gesammelt haben, bleibe dadurch völlig unberührt. Nur die Erklärung der Vorgänge, die Auffassung des Kausalzusammenhangs müsse eine andere werden.

Eine Einigung über die Erklärung für das Zustandekommen der Immunität konnte auf dem VIII. internationalen Kongresse für Hygiene und Demographie zu Budapest, wo Buchner die eben erwähnten Versuche mittheilte, nicht erzielt werden. Metschnikoff betonte, dass alle neueren Forschungen, ausgeführt an den verschiedensten Thierarten und mit den verschiedensten Bacterien, stets die Richtigkeit seiner Phagocytenlehre bestätigten. Nach neueren Untersuchungen komme der Phagocytose auch gegenüber den Giften von Bacterien, sonstiger Pflanzen und gewisser Thiere eine grosse Bedeutung zu. Man begeht allgemein den Fehler, sagt M., dass man die bactericiden Eigenschaften ausserhalb des thierischen Organismus studirt; in diesem gehen aber die Dinge ganz anders vor sich. Injicirt man eine Bacterienaufschwemmung in das Blut eines immunen Thieres, dessen Serum also starke bactericide Wirkung

besitzt, so findet man schon nach einer Minute einen grossen Theil dieser Bacterien in Zellen eingeschlossen. Das geht so rasch vor sich, dass das Plasma noch gar keine Zeit gehabt hat, seine bactericide Wirkung auszuüben.

Dem gegenüber erklärte Buchner, dass die Zeit hier keine Rolle spiele, da die bactericide Wirkung sich sofort geltend machen könne. Die Frage der Phagocytose lasse sich überhaupt nicht durch mikroskopische Beobachtungen, sondern nur durch das Experiment lösen.

Wir sind also, wie es bei einem so schwierigen Stoff sehr erklärlich ist, noch keineswegs in der Lage zur Zeit eine sicher stehende, allgemein befriedigende Erklärung über die Ursache und das Wesen der Immunität abzugeben und es muss weiteren eingehenden diesbezüglichen Untersuchungen überlassen bleiben, noch zwingendere und überzeugendere Gründe für die Annahme der einen oder der anderen Theorie beizubringen.

II. Erworbene Immunität.

Natürlich erworbene Immunität.

Die erworbene Immunität gegen eine Krankheit wird durch das einmalige Ueberstehen der Krankheit selbst hervorgerufen, wodurch ein gewisser Schutz gegen eine zweite Erkrankung gewährt wird. Ein verhältnissmässig langer Schutz wird bei dem Ueberstehen der exanthematischen Krankheiten (Pocken, Scharlach, Masern) beobachtet. Die Thatsache, dass die Cholera in Indien etwa alle 3 Jahre auftritt, spricht für einen verhältnissmässig kürzer dauernden Schutz bei dieser Krankheit. Bei einer Reihe anderer Infectionskrankheiten (Gonorrhoe, Diphtherie, Recurrens, Pneumonie) wird dagegen nach dem einmaligen Ueberstehen keine Immunität erreicht und einzelne schaffen sogar eine Disposition für eine spätere Erkrankung (Malaria, Erysipel).

Bemerkenswerth ist, dass auch abortive, d. h. ganz leicht verlaufende Fälle einer bestimmten Infectionskrankheit einen ähnlichen Schutz gewähren wie schwere Erkrankungen. Dieselbe Beobachtung hat man im Experiment bei einer grossen Reihe von Infectionskrankheiten gemacht, indem es gelang, durch Verimpfung von abgeschwächten specifischen Bacterien einen Schutz gegen die nachfolgende Infection mit vollvirulentem Material zu erreichen.

Die Erfahrung, dass durch das einmalige Ueberstehen einer Infectionskrankheit Immunität erworben wird, führte schon frühzeitig dazu, diesen Schutz künstlich hervorzurufen. So pflegte man bei leichten Masernepidemieen in Familien bei der Erkrankung eines Kindes die anderen absichtlich

der Ansteckung auszusetzen und so gegen eine spätere, vielleicht schwerer verlaufende Infection zu schützen. Man hatte also künstlich diesen Schutz hervorzurufen gesucht und im Laufe der Jahre bildeten sich eine Reihe solcher Methoden aus, welche wir mit dem Namen „Schutzimpfung“ bezeichnen.

Künstliche Immunität (Schutzimpfung).

Schon seit Jahrhunderten hatte man bei den Pocken einen künstlichen Impfschutz dadurch erreicht, dass man den Bläscheninhalt von leichten Fällen direct auf Gesunde übertrug, wobei die Erkrankung in der Regel leicht verlief. Diese Methode der Variolation wurde von der Lady Wortley-Montague, der Gattin des englischen Gesandten in Konstantinopel, im Jahre 1721 nach England verpflanzt und gewann dort, sowie bald auch in Deutschland und anderen Ländern zahlreiche Anhänger. Allerdings war der Erfolg dieser Variolation kein sehr günstiger, da zahlreiche Todesfälle dabei beobachtet und die Verbreitung der Blattern sogar befördert wurde, da jeder Geimpfte eine gefährliche Ansteckungsquelle für seine Umgebung bildete.

Von dieser Art der Schutzimpfung war es daher ein bedeutsamer Schritt zu der Einführung des künstlich abgeschwächten Impfstoffs, der Vaccine. Schon lange hatte man beobachtet, dass das Überstehen der Kuhpocken dieselbe Schutzkraft gegen die menschlichen Pocken gewährt, wie das der letzteren selbst. Im Jahre 1798 veröffentlichte der englische Arzt Edward Jenner diese von ihm näher erforschte, in seiner Heimath, der Grafschaft Gloucester, beim Volke schon lange bekannte Thatsache. Jenner wies ferner nach, dass die Kuhpocken (cow pox) auch von einem Menschen auf den anderen immer wieder mit demselben Erfolge künstlich übertragen werden können. Seine Beobachtungen fanden bald Bestätigung, sodass diese Impfmethode überall Eingang fand. Erst später zeigte sich, dass die durch die Impfung erworbene Schutzkraft allmählich abnimmt und daher, wenn der Körper dauernd vor der Blatternkrankheit bewahrt bleiben soll, durch Wiederholung des Verfahrens erneuert werden muss. Bekanntlich sind

heutzutage die Pocken in denjenigen Staaten, in welchen Impfzwang besteht, so gut wie ganz ausgestorben.

Diese grosse Entdeckung Jenner's legte es bei den gewaltigen Fortschritten in der Erkenntniss der Infectionskrankheiten durch die Entdeckungen Pasteur's und R. Koch's nahe, auf dem gleichen Wege künstlichen Schutz gegen Infectionskrankheiten zu erreichen. Eine wissenschaftliche Bearbeitung dieser Frage war natürlich erst möglich, nachdem die Krankheitserreger nach ihrer ganzen Biologie bekannt und erforscht waren.

Bei den einzelnen Methoden der Schutzimpfung werden entweder abgeschwächte Bacterien oder Bacterienproducte derselben Art benützt oder aber abgetödtete Bacterienzellen anderer Art als der specifische Erreger der betreffenden Krankheit, sowie eine Reihe von Stoffen nichtbacteriellen Ursprungs. Im ersteren Fall erreichen wir eine dauernde allgemeine Immunisirung, im andern Fall nur eine zeitweilige, lokalisirte Steigerung der natürlichen Widerstandsfähigkeit (Buchner).

1. Schutzimpfung durch die natürlich oder künstlich abgeschwächten Organismen derselben Art.

Die ersten derartigen Versuche wurden von Pasteur bei der Hühnercholera und beim Milzbrand ausgeführt. Pasteur hatte gefunden, dass Thiere, welche mit längere Zeit der Luft ausgesetzten Kulturen von Hühnercholerabacillen geimpft waren, nachher gegen die Infection mit virulentem Material immunisirt waren. Die Thiere waren also durch das Überstehen der abgeschwächten Form der Krankheit gegen die nachherige, sonst tödtlich wirkende Infection geschützt. Für die Zwecke der Praxis wurden künstlich abgeschwächte Kulturen von Hühnercholera- und Milzbrandbacillen hergestellt, welche je nach der Stärke der Abschwächung als vaccin I und vaccin II bezeichnet werden. Eine solche Abschwächung kann durch eine Reihe von Mitteln erzielt werden und zwar:

1. Mittelst der Passage durch den Körper weniger empfindlicher Thiere (Schutzpockenimpfung, Schweinerothlaufbacillen durch den Kaninchenkörper).

2. Durch Züchtung bei höheren Wärmegraden (Milzbrand).

3. Durch eine Reihe physikalischer Einwirkungen wie lang dauernde Züchtung bei Luftzutritt (Hühnercholera), ferner durch Sonnenlicht, hohem Luftdruck, Electricität etc.

4. Durch Zusatz von Chemikalien (Karbolsäure, Kaliumbichromat zu Milzbrandkulturen, Jodtrichlorid zu Diphtherieculturen).

Das Schutzimpfungsverfahren gegen Milzbrand besteht darin, dass die Kulturen verschieden lange Zeit bei etwa 43° cultivirt werden. Die Schutzimpfung wird dann mit dem schwächeren Vaccin begonnen und mit den stärkeren fortgesetzt und vollendet.

Die Methode der Schutzimpfung gegen Schweinerothlauf entspricht, wie schon erwähnt, im Princip der Jenner'schen Vaccination, d. h. sie erfolgt durch Abschwächung in Folge fortgesetzter Passage im Kaninchenkörper.

Nach einem Bericht von Hutyra sind die Erfolge der Milzbrand- und Rothlaufimpfungen in Ungarn äusserst befriedigend. Die Impfverluste seien im Gegensatze zu Deutschland und der Schweiz nicht so gross, dass durch dieselben die Rentabilität der Impfung in Frage gestellt wurde. In den Jahren 1889—1893 erhielten in Ungarn Schutzimpfung gegen Milzbrand 16 082 Pferde, 219 750 Rinder und 1 118 443 Schafe. Die Gesammtverluste hielten sich in den ersten 3 Jahren zwischen 2,18 und 2,44 Proc. und betrugen in den letzten beiden Jahren nur noch 0,61 und 0,55 Proc. Die Schutzimpfungen gegen Schweinerothlauf haben gleichfalls in den letzten Jahren in Ungarn bedeutend zugenommen (1889: 132 649; 1893: 510 441 Thiere). Auch hier waren die Impfverluste sehr gering. In bereits verseuchten Beständen wurde durch die Impfung der Rothlauf zum Stillstand gebracht.

Arloing, Cornevin und Thomas erhitzten zu Schutzimpfungszwecken gegen Rauschbrand das getrocknete und pulverisirte Muskelgewebe der an Rauschbrand eingegangenen Thiere auf 100°, wodurch das ursprünglich sehr infectiöse Material stark abgeschwächt wurde.

So erhielten die Autoren einen Vaccin, bei welchem die practischen Erfolge recht günstige waren. Kitt gab eine verbesserte Methode der Schutzimpfung gegen den Rauschbrand (Abschwächung mittelst strömenden Dampfes) an. Auch durch Verwendung von Reinkulturen der Rauschbrandbacillen erhielt Kitt einen brauchbaren Impfstoff. Einzelne Tropfen frischen sporenhaltigen Muskelsafts wurden in Bouillonröhrchen auf 70—84° erhitzt. Dadurch wurden die sporenlosen Bacterien abgetödtet und die Sporen hierauf im Brutschrank zur Auskeimung gebracht. Die Kulturen riefen bei Schafen und Rindern in Dosen von 1—5 ccm. unter die Haut gebracht keinen Rauschbrand, wohl aber Immunität gegen denselben hervor.

Nach Kitt stellt die Rauschbrandschutzimpfung ein werthvolles Mittel zur Bekämpfung der Seuche dar. Der Werth des Mittels liegt darin, dass die Schaffung eines immunen Zustandes oder wenigstens einer gewissen Widerstandskraft durch die zweimalige oder einmalige Impfung erzielt werden kann und ferner darin, dass die Impfung im Ganzen ein ungefährlicher Act ist. Da der Impfstoff, um immunisirend wirken zu können, eine gewisse Virulenz besitzen muss, so ist die Möglichkeit, dass in Folge der Impfung eine tödtliche Rauschbranderkrankung sich ausbildet, nicht ganz zu vermeiden. Doch sind solche Vorkommnisse so selten geblieben, dass sie nicht die ganze Methode in Frage stellen können. So sind nach einer Zusammenstellung Kitt's unter dem Viehbestande von Rauschbrandalpen folgende Verluste vorgekommen.

	Nicht Geimpfte:	Geimpfte:
1886	107,5 pro Mille	5,6 pro Mille
1887	43,4 „ „	9,6 „ „
1888	78,8 „ „	11,1 „ „
1889	30,6 „ „	17,2 „ „
1890	33,8 „ „	2,5 „ „

Im Jahre 1890 ist bei der einmaligen Impfung mit dem Kitt'schen Impfstoff von 1167 inoculirten Rindern nur ein Stück, von 2803 ungeimpften Rindern sind dagegen 44 Stück an Rauschbrand gefallen.

Ein weiteres auf dem Grundsatz der Abschwächung

beruhendes Verfahren ist die gleichfalls von Pasteur angegebene Behandlung der Wuthkrankheit (Lyssa). Bekanntlich sind die Erreger der Hundswuth noch völlig unbekannt; trotzdem lässt sich die Krankheit durch Einbringung von Nervensubstanz eines wüthenden Thieres unter die Dura mater sicher hervorbringen. Pasteur wies nach, dass eine Veränderung der Virulenz des Virus mittelst Durchleitung desselben durch den Körper verschiedener Thiere möglich ist. So konnte durch Infectionen von Affen das Virus stark geschwächt, dagegen durch die Passage von Kaninchen erhöht („virus de passage") werden. Nachdem die Gewinnung eines möglichst virulenten stabilen Virus durchgeführt war, wurde zur regelmässigen Abschwächung desselben geschritten. Dieselbe besteht darin, dass das virulente Rückenmark in einem Gefäss, dessen Boden mit Stückchen von Kali causticum bedeckt ist, gleichmässig ausgetrocknet werden, sodass eine Emulsion desselben mit jedem Tage eine vorher bestimmbare Abschwächung erleidet. Das 1—4 Tage lang bei 22° getrocknete Rückenmark bewahrt z. B. die Fähigkeit, die Hundswuth in 7 Tagen zum Ausbruch zu bringen; ein 5 Tage lang getrocknetes Mark lässt deutlich eine Verspätung der Symptome erkennen; bei dem 12—14 Tage getrockneten Mark ist das Virus völlig unschädlich geworden. Wenn man nun Hunden täglich 1—2 gr Emulsion des getrockneten Rückenmarks, und zwar vom 14 Tage lang getrockneten beginnend und bis zum eintägigen oder bis zum frischen Rückenmark fortschreitend injicirt, so werden die Thiere hierdurch gegen eine nachträgliche Infection geschützt, ja selbst nach der Infection von Hunden durch den Biss wüthender Thiere kann dieses Verfahren noch den Ausbruch der Hundswuth hintanhalten.

Bei der Anwendung beim Menschen wird ein ganz ähnliches Verfahren eingeschlagen, nur stellte sich bald die Nothwendigkeit heraus, bei den schwersten Verletzungen möglichst grosse Mengen Impfstoffes in den Organismus zu bringen und möglichst bald zu wirksamen virulenten Emulsionen zu gelangen. Was die Resultate dieser Behandlung betrifft, so sind dieselben nach Babes („Behandlung der Wuthkrankheit des Menschen" in Penzold-Stintzing's Hand-

buch der speciellen Therapie, Band I, p. 540), dem obige Schilderung entnommen ist, günstige. Die Misserfolge betragen nur etwa 0.5 %; die Mortalität ist da etwas grösser, wo zahlreiche durch wüthende Wölfe gebissene Personen in Behandlung gelangen (Petersburg 2—3 %). Dagegen beträgt die Mortalität bei den nicht behandelten Personen nicht unter 10 %.

Ein auf einem ähnlichen Princip wie die Lyssaschutzimpfung beruhendes Verfahren ist die Schutzimpfung gegen Lungenseuche. Die Impfung geschieht durch subkutane Injection von Lymphe resp. Gewebssaft aus der Lunge eines soeben getödteten lungenseuchekranken Rindes. Derartig behandelte Thiere erweisen sich dann als immun gegen eine natürliche und künstliche Infection der Lungenseuche. Auch mit dem Gewebssaft aus der Lunge eines an Lungenseuche erlegenen Rindes, die in der Kälte aufbewahrt worden war, konnte Immunität erzielt werden

2. Schutzimpfung durch Stoffwechselprodukte der specifischen Krankheitserreger.

Während die seither beschriebenen Immunisirungsmethoden in der Anwendung lebender abgeschwächter Kulturen bestanden, wurden sehr bald auch die von lebenden Bacterien befreiten Stoffwechselprodukte zur Erzielung einer künstlichen Immunität benützt. Schon Pasteur hatte im Jahre 1880 für die Hühnercholera nachgewiesen, dass auch die aller morphologischen Elemente beraubte, bacterienfreie Kulturflüssigkeit alle Vergiftungserscheinungen der lebenden Bacterien hervorruft. Diese giftigen Stoffwechselprodukte, die Toxine, wurden bei einer grossen Reihe von Bacterienarten entweder durch Sterilisiren oder durch Filtriren der Bacterienkulturen hergestellt. Durch die Untersuchungen von Löffler, Brieger, Fränkel, Roux u. a. wurde es für viele Infectionskrankheiten nachgewiesen, dass nicht die Bacterien selbst, sondern ihre Toxine die Krankheitserscheinungen hervorrufen. Besonders genau wurde das Diphtheriegift von Roux und Yersin und das Tetanusgift von Kitasato studirt und dabei namentlich die hochgradige Empfindlichkeit gegen Erwärmung entdeckt.

Für die Zwecke der Immunisirung wurden diese Stoffwechselprodukte von zahlreichen Forschern benutzt. Mit diesem Verfahren gelang es Toussaint und Chauveau beim Milzbrand, Salmon und Smith bei der amerikanischen Schweineseuche Thiere erfolgreich zu immunisiren. Die meisten diesbezüglichen Versuche sind aber nur Laboratoriumsversuche, welche an den gebräuchlichen Versuchsthieren angestellt wurden (Charrin beim B. pyocyaneus, Roux und Chamberland bei malignem Oedem, Katz bei Hühnercholera, Roger bei Streptococcen, Foà und Bonome bei Proteusaffectionen, Gamaleïa bei Cholera u. a.). C. Fränkel immunisirte Meerschweinchen gegen die tödtliche Infection mit Diphtherie durch die Vorbehandlung mit Diphtheriebacillenkultur, welche durch Erhitzen sterilisirt war. G. und F. Klemperer erzielten beim Kaninchen durch Injection grösserer Mengen auf 60° erhitzter und dadurch sterilisirter und entgifteter Pneumoniebouillonkultur Heilung der Pneumococceninfection. Auch beim Menschen wurde durch Injection von Pneumoniecoccenkulturen, welche bei 60° auf $^{1}/_{10}$ ihres Volumens eingeengt waren, eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufs beobachtet (G. Klemperer). Krüger gelang es, Thiere gegen Pneumococceninfection und Choleraintoxication mit electrolytisch vorbehandelten und dadurch abgeschwächten Pneumococcen resp. Cholerabacillenkulturen zu immunisiren. Auch mit electrolytisch abgeschwächten Diphtheriekulturen erzielte K. befriedigende Resultate.

In neuester Zeit berichtet Smirnow über Versuche, wonach es ihm gelungen ist aus Diphtheriegift mittelst Electrolyse ein Antitoxin herzustellen, welches mit Diphtheriekulturen inficirte Kaninchen und Meerschweinchen zu heilen im Stande war und zwar selbst in späteren Krankheitsperioden. Von dem auf diese Weise hergestellten Antitoxin genügten je nach der Grösse des Thieres 0.5 bis 1.0 ccm, um bei Meerschweinchen 16—18 Stunden nach erfolgter Infection mit 0.1 ccm Kultur einen Heilerfolg zu erzielen. Es zeigte sich bei diesen künstlichen Antitoxinen der Unterschied gegenüber dem Serum der immunisirten Pferde, dass die Wirkung derselben von der Dosirung im

höchsten Grade abhängig ist und jeder Ueberschuss an Antitoxin schädlich wirkt. Nach den günstigen Ergebnissen der Thierversuche hält Smirnow die Hoffnung auf erfolgreiche Anwendung dieser künstlichen Antitoxine für die Diphtheriebehandlung des Menschen nicht für ausgeschlossen.

E. Fränkel erzielte durch Injection von abgetödteten, bei 63° sterilisirten Kulturen von Typhusbacillen in Bouillon günstige Resultate bei einer Reihe von Typhuskranken. Wiederholt liess sich eine deutliche Beeinflussung der Temperaturkurve beobachten.

Beumer und Peiper stellten zunächst Untersuchungen über die Reaktion des gesunden menschlichen Organismus auf die subkutane Einverleibung einer bei 55—60° C. abgetödteten Typhusbacillenkultur an. Die Reaktion bestand in einem nach einigen Stunden auftretenden Fieberparoxysmus, der mit leichtem Frost beginnend ohne wesentliche Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens verlief. Während des Paroxysmus entstand eine Milzschwellung, welche mit dem Verschwinden des Fiebers wieder zurückging. Bei Typhuskranken liess die Injection von kleinen Dosen (höchstens 0.05 ccm) einer solchen Typhusbacillenkultur eine deutliche Beeinflussung des Krankheitsverlaufs erkennen. In 8 so behandelten Fällen wurde nach einigen Injectionen die weitere Erkrankung abgeschnitten und völlige Fieberlosigkeit erzielt.

3. Schutzimpfung durch lebende Bacterien oder Bacterienprodukte anderer Art.

Eine von den seither beschriebenen Immunisirungsverfahren prinzipiell verschiedene Behandlungsart ist die Einführung von Stoffen anderer Art, welche zwar nicht einen allgemeinen und dauernden Schutz des ganzen Körpers, wohl aber einen zeitweiligen und lokalisirten Schutz einzelner Organe und Organtheile in nicht specifischer Art erzeugen. Um den innerlichen und wesentlichen Gegensatz zur künstlichen Immunität und Giftfestigung zum Ausdruck zu bringen, hat Buchner vorgeschlagen, diese Methode als eine „Steigerung der natürlichen Widerstandsfähigkeit“ zu bezeichnen. Die hierbei verwendeten Stoffe sind theils Bacterien oder Bacterienprodukte, theils chemische Körper.

Von den Versuchen mit Bacterien ist in erster Linie die Hemmung der Milzbrandinfection durch Erysipelkokken zu erwähnen (Emmerich). Aehnliche Resultate erhielt Pawlowsky mit dem Bac. Friedländer und dem Bac. prodigiosus, Bouchard mit dem Bac. pyocyaneus. Hueppe und Wood konnten Mäuse gegen virulenten Milzbrand durch Vorbehandlung mit einer artverwandten, aus Erde und Wasser gezüchteten, nicht virulenten Bacterienart schützen. Zur Erklärung dieser Beeinflussung der Milzbrandinfection durch gleichzeitige Verimpfung anderer Bacterien wurde ursprünglich ein Antagonismus der verschiedenen Microbenarten angenommen, welcher sich auch bei Einführung sterilisirter Kulturen bemerkbar mache. Emmerich, welcher auf künstlichen Nährböden keine schädigenden Einflüsse der Erysipelkokken auf den Milzbrandbacillus beobachten konnte, erklärte dagegen das rasche Zugrundegehen der Milzbrandbacillen durch eine indirecte Beeinflussung der thierischen Zellen, durch „cellularchemische Veränderungen im Blut und Gewebe."

Den Beweis, dass es sich nicht um einen directen Kampf der zwei Microbenarten handelt, sondern um die Verwerthung der entzündlichen Reizung, welche durch den zweiten Krankheitserreger gesetzt wird, erbrachte zuerst Buchner. B. erzielte Hemmung der Milzbrandinfection beim Kaninchen durch getödtete Kulturen andersartiger Bacterienarten und zeigte zugleich, dass todte Bacterienzellen subkutan beim Thier aseptische Eiterung, beim Menschen in kleineren Dosen aseptische Entzündung und aseptisches Fieber erzeugen. Als „aseptisch" bezeichnet B. diese Processe deshalb, „weil bei denselben keine lebenden Erreger betheiligt sind, wonach die auftretenden Wirkungen auf chemische Stoffe der abgetödteten Bacterienkulturen bezogen werden müssen." Demnach ist die Entzündung als eine zweckmässige Schutzvorrichtung des Organismus den eingedrungenen Infectionserregern gegenüber aufzufassen. Die Wirkung der entzündlichen Reizung besteht in der Produktion und örtlicher Anhäufung gelöster bacterienfeindlicher Stoffe.

v. Dungern kommt bei seinen Untersuchungen über

die Hemmung der Milzbrandinfection beim Kaninchen durch die Friedländer'schen Bacillen ebenfalls zu dem Schluss, dass dieselbe durch eine Einwirkung auf die Leucocyten zu Stande kommt. Doch nimmt er hierbei nicht eine rein chemotactische Wirkung der Bacterienprodukte an, sondern hält eine Aenderung des Stoffwechsels der weissen Blutkörperchen, über deren Natur allerdings noch nichts bekannt sei, für wahrscheinlich.

Auch beim Menschen wurden derartige Versuche bereits angestellt. E. Fränkel behandelte, wie erwähnt, eine Reihe von Typhuskranken durch abgetödtete Kulturen von Typhusbacillen mit günstigem Erfolge. Dieselben Resultate erzielte Rumpf durch die Injection von sterilisirten Kulturen des Bac. pyocyaneus. Nach kurzem Anstieg der Temperatur zeigte sich allmählich ein Absinken des Fiebers, sodass die Febris continua in ein ausgesprochen remittirendes Fieber überging und es in verhältnismässig kurzer Zeit zur Apyrexie kam. Mit Recht betont Rumpf als wichtige Bedeutung dieser Ergebnisse, dass es möglich ist mit Bacterienprodukten eine menschliche Krankheit zu beeinflussen, welche ganz anderen Microorganismen ihre Entstehung verdankt. Allerdings konnte bei neueren Untersuchungen (Jaksch) die günstige Einwirkung auf den Temperaturverlauf nicht bestätigt werden.

Kraus und Buswell stellten experimentell fest, dass mit B. pyocyaneus vorbehandelte Thiere der Typhusinfection widerstanden. Doch glauben die Verff. diese Beziehungen für eine therapeutische Beeinflussung des Typhus nicht in Betracht ziehen zu können. Vielmehr halten sie die Resultate Rumpf's für eine allgemeine Wirkung von Bacterienproteïnen, welche nur eine allgemeine Steigerung der Widerstandsfähigkeit des Körpers hervorrufen. In 12 Typhusfällen der 2. und 3. Woche konnte nur dreimal ein sehr wahrscheinlicher Einfluss auf die Temperatur beobachtet werden. Entgegen der sonst beim Typhus vorhandenen Hypoleucocytose fand sich in zwei Fällen bei der Pyocyaneusbehandlung eine leichte Vermehrung der weissen Blutkörperchen.

Auch bei der intraperitonealen Infection der Meerschweinchen mit Cholera liess sich eine, wenn auch nur vorübergehende Immunität durch andere Bacterienarten (B.

pycoyaneus, B. coli, subtilis u. a.) nachweisen (Klein, Sobernheim). Durch intraperitoneale nnd subkutane Injection dieser Microbenarten wurde gegen die nachfolgende Injection von Cholera Impfschutz erreicht. Durch die Untersuchungen Issaeff's und Pfeiffer's (cf. S. 90) ist es jedoch festgestellt, dass es sich auch hier nur um eine lokale Erhöhung der Resistenz handelt, welche von der specifischen Choleraimmunität wesentlich verschieden ist.

4) Behandlung mit Bacterienproteïnen.

Die Eiterung und Entzündung erregende Wirkung abgetödteter Bacterienkulturen ist durch bestimmte chemische Stoffe bedingt, welche wir nach Nencki und Buchner als Bacterienproteïne bezeichnen. Dieselben stellen eiweissartige Substanzen aus dem Inhalt der Bacterienzelle dar und werden durch Extraction der Bacterienkulturmassen mittelst 0.5 $^0/_0$ Kalilauge im Wasserbad oder einfach durch längerdauerndes Auskochen gewonnen.

Tuberculin.

Das bekannteste dieser Stoffe ist das Tuberculin, von R. Koch aus Reinkulturen von Tuberkelbacillen durch Extraction bei höherer Temperatur gewonnen. Dasselbe hat jedoch keineswegs eine specifische, sondern eine allen seither bekannten Proteïnen ähnliche Wirkung. Roemer erhielt durch Einspritzung von proteïnhaltigen Extracten des B. pycoyaneus bei tuberculösen Meerschweinchen dieselben Erscheinungen wie mit dem Tuberculin. Buchner kam zu demselben Resultate und fand ausserdem, dass subkutane Injectionen von Pneumoniebacillen- oder Prodigiosus-Proteïnen gleichfalls dieselben Erscheinungen wie das Tuberculin erzeugten. G. Klemperer ersetzte mit Erfolg das Tuberculin durch Proteïne nicht-pathogener Bacterienarten.

Die Wirkungen der Bacterienproteïne lassen sich folgendermassen nach Buchner[1]) zusammenfassen:

---

[1] Buchner H. Schutzimpfung und andere individuelle Schutzmassregeln. Penzoldt-Stintzing. Handbuch der speciellen Therapie innerer Krankheiten. Band I. p. 139.

1) Chemotaktische Anlockung von Leucocyten bei lokaler, subkutaner Anwendung, allgemeine Leucocytose bei Injection ins Blut.

2) Formative Reizung, Zellproliferation (Römer). Die Blutinjection abgetödteter und gründlich ausgewaschener Tuberkelbacillen ruft beim Kaninchen die gleichen, auf Reizung beruhenden histologischen Veränderungen hervor, wie die Injection lebender Tuberkelbacillen.

3) Starke Anregung der Lymphabsonderung (Gärtner und Römer).

4) Erregung von Entzündung beim Menschen entweder lokal am Orte der Infection oder, wie es bei dem leichter resorbirbaren Tuberculin der Fall ist, an denjenigen Stellen des Organismus, wo stärkere Ansiedelungen von Tuberkelbacillen existiren.

Dass eine Specifität der Tuberculinwirkung in dem ursprünglich angenommenen Sinne nicht existirt, beweisen die schon erwähnten Versuche mit anderen Bacterienproteïnen. Aber auch mit einer ganzen Reihe Körper der verschiedenartigsten chemischen Typen wurden tuberculinähnliche Reactionen erzielt. v. Mosetig erzeugte mit einem aus Teucrium scordium hergestellten Pflanzenextract, dem Teucrin, bei tuberculösen Erkrankungen Lokal- und Allgemeinreaction. Dixon und Zuill riefen mit Kreatin, Kreatinin, Cystin, Allantoin und Tyrosin bei tuberculösen Kühen Erscheinungen hervor, welche der Tuberculinwirkung vollständig entsprachen. Spiegler prüfte eine grosse Anzahl der verschiedenartigsten chemischen Stoffe (Thiophen, Benzol, Sulfoharnstoff, Sulfoäthylharnstoff, Aceton, Propylamin, Trimethylamin, Allylamin, Taurin, Cadaverin) und sah besonders bei den Aminen deutliche Lokalreaction auf lupöse Kranke eintreten. Liebreich bekam bei Injection minimalster Mengen von kantharidinsauren Salzen bei Lupus und Kehlkopftuberculose deutliche Reactionen.

Petri und Maassen zeigten, dass gewöhnliche 10proc. Peptonbouillon, welche für gewöhnliche Meerschweinchen in Mengen von 4 ccm. eingespritzt ohne Nachtheil war, tuberculöse Thiere tödtete. Bei der Section fanden sich in der Umgebung der tuberculösen Herde deutliche Erscheinungen

einer Reaction. Nach der Ansicht der Verff. ist diese Giftwirkung wesentlich dem hohen Peptongehalt der Nährbouillon zuzuschreiben.

Auch durch die Injection von Deuteroalbumose konnte Matthes dieselben Wirkungen an Thieren und am Menschen erzielen wie mit dem Tuberculin. Letzteres zeigt im Wesentlichen die chemischen Eigenschaften einer Albumose und Kühne hat gelegentlich der Analyse des Tuberculins eine Reihe von Albuminaten und Albumosen in demselben gefunden. Bei der Prüfung dieser isolirten Substanzen bezüglich ihrer Wirkung auf den tuberculösen Organismus erhielt K. Temperatursteigerungen, die um so intensiver waren, je mehr er in der Reihe der Derivate sich dem echten Pepton näherte.

Matthes bekam durch Injection von Deuteroalbumosen, also von Körpern, welche ohne jede specifische bacterielle Thätigkeit aus Verdauungsalbumosen isolirt sind, bei lupuskranken Menschen deutliche lokale Reaction und hält die Tuberculinwirkung wenigstens zum Theil für eine Wirkung der Albumose. Matthes empfiehlt daher statt des Tuberculins, welches ein theures, schwer haltbares Präparat und noch dazu kein einheitlicher Körper ist, die Deuteroalbumose zu benutzen, welche allerdings in etwas grösseren Dosen (0.05—0.075 gr) angewendet werden muss. Die Deuteroalbumose ist dagegen ein völlig reines Material, welches sich leicht vollkommen salzfrei darstellen lässt. Sie erhält sich als weisses, trockenes Pulver Jahre lang unverändert und erlaubt eine absolut genaue Dosirung.

Da die Tuberculinwirkung, wie wir sehen, keine specifische ist, so ist das Tuberculin auch nicht im Stande, eine specifische Immunität gegen Tuberculose zu schaffen. Dasselbe wirkt vielmehr auf alle Körpergewebe reizend; in kleinen Dosen wird jedoch dieser Reiz nur an den erkrankten, bereits in einem gewissen Reizzustand befindlichen Stellen bis zu wirklicher Entzündung gesteigert. Dieselbe Wirkung haben aber, wie erwähnt, auch andere Bacterienproteïne; andererseits ruft das Tuberculin auch bei anderen nichttuberculösen Infectionen, z. B. Lepra, Actinomycose, die gleiche eigenthümlich lokalisirte Reaction an den erkrankten Stellen hervor.

Die durch eine Reihe von Beobachtungen am Menschen und eine grosse Zahl von Thierexperimenten erwiesene Eigenschaft des Tuberculins, den tuberculösen Process zu heilen, liegt, wie von Buchner sofort hervorgehoben wurde und jetzt allgemein angenommen wird, in der entzündlichen Reizung des zunächst den Tuberkel umgebenden Gewebes, wodurch die Bacillen zum Absterben gebracht werden. Nach Buchner handelt es sich um nichts anderes als um eine vorübergehende Steigerung der normalen Widerstandsfähigkeit in den entzündlich gereizten Theilen.

In der Praxis hat sich bekanntlich das Tuberculin nicht in der anfangs erwarteten Weise bewährt. Ein Grund hierfür liegt ohne Zweifel in der erst in neuerer Zeit mehr und mehr erkannten Thatsache, dass die Lungentuberculose des Menschen in den allermeisten Fällen eine Mischinfection ist. Nach den Untersuchungen von Czaplewski, Ortner, Petruschky, Spengler u. a. werden in den meisten älteren Fällen von Lungentuberculose neben den Tuberkelbacillen Streptococcen oder der ein Mittelding zwischen Streptococcus und Diploc. pneumoniae darstellende „Micrococcus pneumoniae“ gefunden. Eine solche Mischinfection muss geradezu als eine konstante Komplikation jeder älteren Lungentuberculose bezeichnet werden. Dies ist nach v. Wunschheim ohne weiteres verständlich, wenn man bedenkt, dass die phthisische Lunge grosse Aehnlichkeit mit einer beliebigen ulcerösen Wunde der Körperoberfläche zeigt. Hier wie dort kann die Luft ungehindert eintreten und zu einer Infection führen, ja bei der phthisischen Lunge liegen die Verhältnisse weit ungünstiger, da wir nicht in der Lage sind eine solche sekundäre Infection dadurch zu verhindern, dass wir den Krankheitserregern den Zutritt verwehren. Durch die begleitenden Streptococcen und den Micr. pneumoniae bilden sich sehr bald pneumonische Herde, welche nun ihrerseits sofort durch die specifische Thätigkeit der miteingewanderten Tuberkelbacillen beeinflusst und späterhin zur Verkäsung gebracht werden.

Die chronische Lungentuberculose in ihren Endstadien mit ihren Durchfällen, ihrem hektischen Fieber und ihren

Nachtschweissen zeigt eine völlige Analogie mit den Symptomen, wie sie sich bei jeder anderweitigen Septicaemie einzustellen pflegen. Untersucht man solche Fälle bacteriologisch, so findet man im Blute zahlreiche Streptococcen oder Staphylococcen und Petruschky hat deshalb vorgeschlagen, das hektische Fieber der Phthisiker lieber ein septisches Fieber zu nennen. Spengler unterscheidet bei der Lungentuberculose active — mit Fieber verbundene — Streptococcenmischinfectionen und passive, bei denen die im Sputum nachweisbaren Streptococcen kein Fieber hervorrufen. Es zeigte sich, dass die Tuberculinbehandlung in Gegenwart solcher fiebererregender Mischinfectionen aussichtslos, ja unter Umständen gefährlich ist. Da nun durch klimatische Behandlung, durch Aufenthalt in der keimfreien Atmosphäre der hohen See, der Wüste und des Hochgebirges die Mischinfection zum Schwinden gebracht werden kann, so hat nach Spengler der eigentlichen Tuberculinbehandlung eine klimatische in solchen komplizirten Fällen vorauszugehen. Ist dieselbe aus äusseren Gründen unmöglich, so ist nach dem Vorgang von Petruschky die Beseitigung der Streptococcen und dadurch des hektischen Fiebers durch ätherische Antiseptika (Aether camphoratus, Oleum Menthae u. a.) zu versuchen. Besonders wichtig aber ist es natürlich, die Tuberculose möglichst früh, solange noch keine Komplikationen vorhanden sind, zu diagnosticiren und dann eventuell einer Tuberculinbehandlung zu unterziehen.

Unter Berücksichtigung dieser Vorsichtsmassregeln scheint nach einigen neueren Arbeiten die Tuberculinbehandlung einen günstigen Einfluss auf den Krankheitsverlauf zu besitzen. Aber noch in einer anderen Hinsicht ist das Tuberculin von grossem, wenn auch indirektem sanitärem Nutzen, nämlich in seiner Eigenschaft als diagnostisches Mittel für die Rindertuberculose, welche jedenfalls eine der Quellen der menschlichen Tuberculose, insbesondere der so häufigen Kindertuberculose darstellt. Nach neueren Untersuchungen hat die Rindertuberculose, wenigstens in Norddeutschland und Dänemark, eine ungeahnte Verbreitung. Nach einer Zusammenstellung Bollinger's

wurden im Schlachthof zu Berlin vom 1. April 1891 bis dahin 1892 von über 21000 Rinder 15.5 % tuberculös befunden. Im Jahre 1893 wurden im Königreich Sachsen bei der Fleischbeschau unter 69 164 Rindern 18.26 % tuberculöse gefunden.

Nach den Mitteilungen von Bang-Kopenhagen wurden in Daenemark mit Unterstützung vom Staat auf 327 Gütern 8401 Thiere mit Tuberculin geimpft, von denen 3362 = 40 % reagirten. Bei der Unmöglichkeit, alle mit Hilfe der Tuberculininjection als tuberculös erkannten Thiere auszumerzen, wurde folgendes Verfahren eingeschlagen. Wenn ausser der Reaction sonst keine krankhaften Symptome nachweisbar waren, wurden die verdächtigen Thiere von den gesunden getrennt und die Kälber alsbald nach der Geburt aus den inficirten Stallungen entfernt und mit gekochter Milch ernährt. Wenn bei derartig separirten Kälbern Probeinjectionen mit Tuberculin gemacht wurden und zwar etliche Wochen nach der Geburt, erhielt man bei keinem Thiere eine Reaction.

Später wiederholte Impfungen ergaben Folgendes: im ersten Jahre bei unvollkommener Trennung beobachtete man unter den anscheinend gesunden Thieren bei 10 % positive Reaction; bei besserer Trennung reagirte unter 107 Thieren nur eines, im Frühjahr 1894 unter 122 nur 2. Von den Kälbern der kranken Mütter reagirte in der Folgezeit kein einziges. Auf Grund der in Dänemark gesammelten Erfahrungen erachtet Bang die Tuberculinimpfung als die natürlichste und beste Methode zur Tilgung der Rindertuberculose. Die diagnostische Zuverlässigkeit wurde allerdings von einzelnen Seiten auch in Zweifel gezogen, so z. B. von Fröhner, welcher ca. 15 % Fehlreactionen beobachtete.

Malleïn.

Das Malleïn ist ähnlich wie das Tuberculin dargestellt und hat sich besonders in Frankreich durch Nocard's Empfehlung viel Freunde verschafft. Zur Herstellung des Malleïns werden von Nocard Rotzkulturen in Rinder- oder Pferdebouillon mit 5 Proc. Glycerinzusatz nach einem einmonatlichen Aufenthalt im Brutschrank durch Erhitzen sterilisirt, bis auf den zehnten Theil ihres Volumens ein-

gedampft und filtrirt. Das so erhaltene rohe Malleïn konservirt sich bei einem Gehalte von 50 Proc. Glycerin beinahe unbegrenzt lange, wenn es gegen Licht und Wärme geschützt ist. Die Wirkung des Mittels ist offenbar nach der Herstellungsweise und dem Alter des Präparates verschieden, woraus sich die mehrfach einander widersprechenden Angaben der Autoren zum grossen Theil erklären lassen. Die Ansichten über seine diagnostische Brauchbarkeit bei okkultem Rotz sind noch getheilt, da es auch oft bei gesunden Thieren Reactionen hervorruft. Viel seltener kommt es vor, dass man bei Anwendung des Malleïns einen Krankheitsherd übersieht. Nach Nocard soll man deshalb nur jene Thiere, bei welchen sowohl „typische" Reaction (Temperatursteigerung von 2 ° und darüber und allmähliches Abfallen) als auch gewisse klinische Anhaltspunkte zusammentreffen, vertilgen, von den anderen aber alle jene, welche auf die Injection reagirt hatten, zur Beobachtung bestimmen.

Nach einer Zusammenstellung von Hutyra hat das Malleïn gemäss den in der deutschen Litteratur veröffentlichten Fällen in 95.7 %, bei denen aus der französischen Litteratur in 99.3 % richtige Diagnosen ergeben. Aber auch selbst wenn die Resultate noch weit ungünstiger wären, so ist dies jedenfalls kein Grund, deshalb von der Malleïnimpfung zu diagnostischen Zwecken abzustehen. Sichere Heilwirkungen wurden beim Malleïn nicht beobachtet.

Auch die Wirkung des Malleïns ist keine specifische, wie eine Reihe von Versuchen bewiesen haben. Semmer konnte mit den Extracten des B. prodigiosus und B. coli commune eine dem Malleïn ähnliche, allerdings weniger intensive Wirkung erzielen. Schattenfroh fand, dass das Proteïn des B. malleï sich vollständig analog den Proteïnen anderer Bacterienarten (Pneumobacillus Friedländer, Bac. pyocyaneus und Rhinosklerombacillus) verhielt. Alle diese Bacterienproteïne erzeugten bei rotzkranken Meerschweinchen ebenso wie bei gesunden Fieber, nur war die Reaction bei ersteren durchschnittlich intensiver. Nach der Ansicht von Sch. ist die Malleïnreaction keine reine Proteïnwirkung, sondern wird vielleicht durch den Gehalt der einzelnen

Malleïne an Stoffwechselprodukten mit beeinflusst. Therapeutische Wirkungen auf rotzkranke Thiere konnte auch Schattenfroh nicht konstatiren.

Pneumobacillin.

Arloing erhielt mit dem „Pneumobacillin" d. h. dem Extract eines von ihm bei der Lungenseuche der Rinder constant gefundenen „Pneumobacillus liquefaciens bovis" bei rotzigen Pferden gleichfalls eine malleïn ähnliche Reaction. Für diagnostische Zwecke bei der Lungenseuche der Rinder benützte Arloing das Pneumobacillin mit günstigem Erfolg. Die Versuche wurden an 70 Rindern angestellt, von denen sich 30 als lungenseuchekrank, 13 als gesund erwiesen. Die Temperatursteigerung betrug bei den erkrankten Thieren im Mittel 1.3^0, bei den gesunden 0.5. Bei 5 erkrankten Thieren, welche sämmtlich frische Veränderungen in den Lungen zeigten, blieb sie unter 1^0 zurück, bei einem gesunden stieg sie über 1^0. Arloing hielt diejenigen Thiere für Träger des Ansteckungsstoffes, bei welchen nach der Einspritzung von Pneumobacillin die veralteten Gelenk- und Sehnenscheidenentzündungen sich wieder akut entzünden, selbst wenn die Lungen unverändert sind.

5. Immunisirung mit **nicht**bacteriellen Stoffen.

Eine Reihe von nichtbacteriellen Stoffen sind für Immunisirungs- und Heilzwecke benutzt worden. So konnte Wooldridge durch Substanzen, die er aus Thymus und Hoden vom Kalb herstellte und Kaninchen ins Blut injicirte, letztere gegen nachträgliche Milzbrandinfection schützen. Nach Buchner handelte es sich dabei nicht um eine specifische Immunisation, sondern um Steigerung der natürlichen Widerstandsfähigkeit, was dadurch bestätigt wurde, dass Buchner durch konsequente subkutane Einverleibung von Thymusextract bei Kaninchen nicht nur den tödtlichen Ablauf der Milzbrand-, sondern auch der Diplococcen-Infection hinauszuzögern im Stande war. Brieger, Kitasato und Wassermann züchteten verschiedene pathogene Bacterien in Thymusbouillon und konstatirten dabei

eine derartige Abnahme der Virulenz, dass die Kulturen zu Schutzimpfungszwecken geeignet waren. Wie Poehl mittheilt, hat das Spermin deutliche immunisirende Wirkungen auf die Milzbrand- und Rotzinfection bei Thieren. Die Wirkung des Spermins ist nach Poehl einerseits durch seine chemotaktische Wirkung zu erklären und dann dadurch, dass es direct auf die biologisch-chemischen Eigenschaften mancher pathogenen Microben einwirkt.

Von chemischen Stoffen ist zunächst die Zimmtsäure zu erwähnen, welche Landerer in Emulsion für die Behandlung der Lungentuberculose empfahl. Aus Versuchen von Richter an mit Tuberculose inficirten Kaninchen geht hervor, dass der Verlauf der Impftuberculose unter der Zimmtsäurebehandlung ein wesentlich protrahirterer ist als gewöhnlich. Die Zimmtsäure erregt vermöge ihrer chemotactischen Eigenschaften eine künstliche Entzündung in der Nachbarschaft der tuberculösen Herde und führt durch interstitielle Pneumonie und Bildung einer dichten Umhüllung zur Abkapselung des Tuberkels, zur Sistirung des Stoffwechsels in seinem Innern und damit wahrscheinlich zu Schwund und Tod der Bacillen. Daneben hat die Zimmtsäure die Eigenschaft, reiche Proliferation der fixen Zellen in der Umgebung des Tuberkels anzuregen und somit derbes, schwieliges Bindegewebe zu produciren.

Behring erzielte mit Wasserstoffsuperoxyd und Jodtrichlorid bei Meerschweinchen Immunität gegen Diphtherie. Durch Vorbehandlung mit Wasserstoffsuperoxyd gelang es, bei diesen Thieren einen gewissen Grad von Immunität zu erreichen, der sich dadurch bemerkbar machte, dass die Infectionsstelle kein diffuses Oedem, sondern nur eine zur Abscedirung geneigte pralle Geschwulst erkennen liess.

v. Fodor fand, dass der Grad der Alkalescenz des Blutes sowie die Fähigkeit des Organismus, nach der Infection die Alkalescenz des Blutes mit entsprechender Intensität zu steigern, von wesentlichem Einfluss auf die Immunität bezw. Disposition der Individuen ist. Künstlich alkalisirte Versuchsthiere widerstanden der Wirkung einer Infection mit Milzbrandbacillen energischer als mit Alkali

nicht behandelte. v. Fodor ist der Ansicht, dass der lebende Organismus auf die Wirkung gewisser inficirender Bacterien zuerst mit einer Zunahme der Alkalescenz, dann mit einer grösseren oder geringeren Abnahme derselben reagirt. Wenn die Infection tödtlich ist, so ist das Sinken der Alkalescenz hochgradig und progressiv, ist dieselbe jedoch nicht tödtlich, so ist auch die Abnahme der Alkalescenz von geringerem Grade und dann von einer neuen Steigerung gefolgt, der zufolge die Alkalescenz des Blutes anhaltend höher steigt, als sie vor der Infection gewesen.

Auch Reichel vermehrte durch künstliche Erniedrigung der Alkalescenz die Disposition zur Eiterung bei Kaninchen. Endlich spricht für die Richtigkeit der Angaben von Fodor's auch der Befund von Behring, dass die Ratten besonders deshalb gegen Milzbrand immun sind, weil ihr Blut einen besonders hohen Alkaligehalt aufzuweisen hat.

Pawlowski konnte Kaninchen durch gleichzeitige Einspritzung einer 2⁰/₀ Papayotin- oder Abrinlösung vor der tödtlichen Milzbrandinfection retten. P. glaubt die Wirkung des Papayotins mit seiner sehr starken chemotactischen Wirkung erklären zu können. Es würde sich also auch hier um eine den Bacterienproteïnen analoge anreizende Wirkung der Leucocyten handeln. Da nun, wie wir früher gesehen haben, die natürlichen Hilfskräfte des Organismus im Blut und besonders in den Leucocyten ihren Sitz haben, so handelt es sich bei einer solchen künstlich herbeigeführten Leucocytose wohl um nichts anderes als um eine Steigerung der natürlichen Widerstandsfähigkeit. Nach den schon angeführten Versuchen Buchner's konnte mittelst der Injection des stark chemotactisch wirkenden Weizenklebers in die Pleurahöhle bei Kaninchen und Hunden ein leucocytenhaltiges Exsudat erhalten werden, welches eine wesentlich höhere bacterienfeindliche Wirkung zeigte als das Blutserum des gleichen Thieres. Solche chemotactisch wirkende Stoffe wurden besonders in der neueren Zeit zahlreich bekannt. Buchner hatte schon früher bei einer Reihe nicht-bacterieller Eiweisskörper, wie Alkalialbuminat aus Muskelsubstanz, Knochenleim, Hemialbumin und namentlich bei Pflanzencaseïnen wie Gluten-

caseïn und Legumin Leucocytose hervorrufende Eigenschaften nachgewiesen.

Loewy und Richter wählten als Leucocytose erregendes Mittel anfangs Pilocarpin, dann aber gingen die Autoren wegen der bei Kaninchen vorkommenden Vergiftungserscheinungen zur Anwendung von Gewebssäften und albumoseartigen Körpern über, die sie, besonders das Spermin, der rascheren Wirkung wegen intravenös injicirten. Der Erfolg war ein eklatanter: Wurden Pneumoniecoccen injicirt, nachdem bereits durch die genannten Mittel Leucocytose herbeigeführt und durch wiederholte Injectionen erhalten war, so gelang es stets Thiere, die das 3—4 fache der tödtlichen Dosis erhalten hatten, zu heilen. Dabei war auffällig, dass in der Mehrzahl der Fälle bei dieser Versuchsanordnung keine oder nur geringe Temperaturerhöhung als Zeichen der eingetretenen Allgemeininfection beobachtet werden konnte und die Thiere überhaupt nur geringe Krankheitserscheinungen darboten. Auch durch künstliche Erzeugung von Fieber konnte der Verlauf der Infection verlangsamt oder sogar in Genesung übergeführt werden. Den günstigen Einfluss der Leucocytose sehen die Verff. mit Brieger, Kitasato und Wassermann in antitoxischen Stoffen, welche beim Zerfall der Leucocyten frei werden. Sie glauben, dass dem Organismus im Fieber und in der Leucocytose Schutzkräfte zur Verfügung stehen, deren künstliche Erzeugung und Steigerung vielleicht auch für die menschliche Therapie nutzbar gemacht werden kann.

Dieselben Autoren beobachteten nach Injection der verschiedenartigsten eiweissartigen Substanzen eine Steigerung der Blutalkalescenz, welche zeitlich genau mit der nach solchen Injectionen stets anfangs auftretenden Hypoleucocytose zusammenfiel. Mit dem Wiederanstieg der Leucocytenzahl zur Norm oder dem Einsetzen einer Hyperleucocytose nahm die Alkalescenz wieder ab. Dieser Zusammenhang zwischen dem Alkalescenzgrad und dem Leucocytengehalt des Blutes kann nach der Ansicht der Verff. nur ein indirecter sein, indem die Aenderungen im Verhalten der Leucocyten Aenderungen im Ablauf der chemischen Processe im Organismus anregen.

Die Zimmtsäure gehört wie Richter und Spiro gezeigt haben, mit zu den kräftigsten chemotactisch wirkenden Körpern. Durch intravenöse und intraperitoneale Injection von zimmtsaurem Natrium gelang es mir bei 6 Kaninchen eine Hemmung der tödtlichen Milzbrandinfection insofern zu erzielen, als 4 die Infection überstanden und bei 2 der Tod im Vergleich zu den Kontrolthieren um mehrere Tage hinausgeschoben wurde. Nach der Injection zeigte sich innerhalb 2—3 Stunden eine beträchtliche Leucocytose. Nach der Milzbrandinfection nahm dieselbe anfangs etwas ab, um aber bald wieder anzusteigen, während bei den nicht vorbehandelten Thieren eine stetige Abnahme der Leucocyten bis zum Tode zu beobachten war.

Allerdings war die Resistenz gegen die Milzbrandinfection nur vorübergehender Natur, denn sämmtliche 4 Kaninchen, welche die Infection überstanden hatten, erlagen einer erneuten nach 14 Tagen bis 3 Wochen ausgeführten Impfung in derselben Zeit und mit demselben typischen Befund wie die Kontrolthiere. Der Resistenzgrad scheint also am höchsten in dem Moment zu sein, wo die Leucocytose ihren Höhepunkt erreicht hat und in demselben Masse zu schwinden als die Zahl der Leucocyten abnimmt. Diese Resultate stimmen mit den von Issaeff bei seinen Cholera-Immunisirungsversuchen beobachteten überein.

Durch Injection verschiedener Substanzen (Tuberculin, Nucleïnsäure, Blutserum, Bouillon, Harn, ja sogar physiologischer Kochsalzlösung) konnte Issaeff einen gewissen Schutz gegen die Cholerainfection hervorrufen, welcher besonders stark bei der intraperitonealen, weit schwächer bei der subkutanen Injection sich äusserte. Alle diese Substanzen zeigten die gemeinsame Eigenschaft, eine lokale, im Peritoneum sich abspielende oder auch eine allgemeine Leucocytose zu erzeugen. Die Resistenz nahm in demselben Massstab ab als die Zellreaction des Organismus zur Norm zurückkehrte. Im Gegensatz zu dieser vorübergehenden meist nach 4—5 Tagen geschwundenen erhöhten Widerstandsfähigkeit unterscheidet R. Pfeiffer die specifische Choleraimmunität, welche sich durch das Vorhandensein specifischer Antikörper im Blut der immunisirten Thiere

auszeichnet und noch nach 3—4 Monaten deutliche schützende Wirkungen zeigt.

In der That ist, wie besonders Buchner hervorhebt, die Steigerung der natürlichen Widerstandsfähigkeit, wie sie sich u. A. durch solche chemotactische Stoffe hervorrufen lässt, principiell verschieden von der specifischen, künstlich erzeugten oder erworbenen Immunität. Diese beruht auf der Anwesenheit specifischer bacterieller Produkte, der Antitoxine und kann durch das Blut übertragen werden und hat in der sogleich zu besprechenden „Blutserumtherapie“ bereits praktische Erfolge zu verzeichnen. Die natürliche Widerstandsfähigkeit ist dagegen in der Regel nicht durch das Blut auf andere Organismen übertragbar und beruht einerseits auf der bactericiden Leistungsfähigkeit des Organismus, andererseits auf dem Grade seiner angeborenen Empfänglichkeit für das betreffende specifische Bacteriengift. Ein Ausschliessungsverhältniss zwischen natürlicher und erworbener Immunität besteht aber keineswegs. Vielmehr ist es höchst wahrscheinlich, dass bei der erworbenen Immunität das, was die Grundlage der natürlichen Immunität bildet, ungetrübt fortbesteht.

Um die innere Verschiedenheit dieser beiden Zustände zum Ausdruck zu bringen, macht daher Buchner den Vorschlag, die Bezeichnung „Immunität“ (resp. Giftfestigkeit) fortan ausschliesslich für den erworbenen oder künstlich erzeugten specifischen Zustand zu gebrauchen, für den angeborenen Zustand dagegen die Bezeichnung „natürliche Widerstandsfähigkeit“ oder „natürliche Resistenz“ zu wählen.

Eine Steigerung dieser natürlichen Widerstandsfähigkeit lässt sich, wie wir gesehen haben, auch durch Einführung nicht-bacterieller Stoffe erzielen. Wahrscheinlich handelt es sich dabei um nichts Anderes als um ein Mobilisiren der im Körper bereits vorhandenen Hilfsmittel.

Um diese Hilfsmittel des Organismus zur Geltung zu bringen, bedarf es jedoch nicht einmal solcher mehr oder minder gewaltsamen Eingriffe. Die günstigen Erfolge Bier's bei der Behandlung der localisirten Tuberculose der Knochen und Gelenke durch lokale Stauungshyperämie sind nach

der Ansicht Buchner's nicht nur durch Blutstauung, sondern auch durch vermehrte Ansammlung der Leucocyten am Infectionsorte zu erklären. Auch durch physiologisch wirkende Mittel, wie die Einwirkung von kaltem und von heissem Wasser, Muskelbewegung und Massage lässt sich bekanntlich ein vermehrter Blutzufluss und damit eine Zufuhr bacterienfeindlicher Stoffe erzielen. Winternitz macht darauf aufmerksam, dass wir mit dem kalten Wasser im Stande sind jederzeit eine beträchtliche Leucocytose hervorzurufen, wie er und Rovighi schon vor längerer Zeit gefunden hatte. „Wir hätten also in der Wasserkur ein Mittel die Alexine, deren Transporteure die Leucocyten sind, aus ihren Ursprungsstätten, dem Knochenmark und der Milz in die allgemeine Blutbahn in vermehrter Menge hineinzutreiben.“ Allerdings glaubt Winternitz im Gegensatz zu Buchner, dass nicht im Blute allein die Hilfskräfte des Organismus gegen Infectionen und Ernährungsstörungen zu suchen sind, sondern in den Funktionen aller Organe, ja jeder lebendigen Zelle. Buchner betont mit Recht den grossen Werth der nahen Verbindung, in welche durch derartige Bestrebungen die individuelle Hygiene mit der Medicin und Diätetik gebracht werden.

III. Die Blutserumtherapie.

Durch das eigenartige Verhalten des Serums milzbrandimmuner Ratten gegenüber den Milzbrandbacterien war Behring auf die Bedeutung des Blutes für die Immunität aufmerksam geworden. Er hatte gefunden, dass die Milzbrandbacillen im Rattenblut und Rattenserum keine Entwicklung zeigten, sondern bald degenerirten und abstarben, während sie im Blut und Serum der Mäuse, Meerschweinchen, der Kaninchen, Hammel, Rinder u. s. w. sich reichlich vermehrten. Unter der Voraussetzung, dass das circulirende Blut der lebenden Ratten sich gegenüber den Milzbrandbacillen ebenso verhält, wie das extravasculäre Blut schien diese milzbrandbacterientödtende Eigenschaft des Rattenblutes eine ausreichende Erklärung für die Milzbrandwiderständigkeit dieser Thiere zu liefern und andererseits war auch die grosse Empfänglichkeit von Mäusen und Meerschweinchen sehr plausibel gemacht durch die Thatsache, dass Mäuse- und Meerschweinchenblut auch nicht die Spur einer bactericiden oder entwicklungshemmenden Fähigkeit gegenüber den Milzbrandbacillen aufwies.

Bei einer grossen Reihe von weiteren diesbezüglichen Untersuchungen fanden aber Behring und Nissen, dass diese specifischen Differenzen im Blut empfänglicher und im Blut unempfänglicher Thiere für viele, aber keineswegs für alle gesetzmässige sind. Ferner zeigte sich, dass solche Thiere, welche angeborene Immunität gegenüber einer Infectionskrankheit besitzen, kein Blut liefern, mit dem man andere Thiere immunisiren

oder heilen kann. Die Angaben von Ogata und Jasahura, dass das Blutserum der gegen Milzbrand immunen Frösche und Hunde die für diese Infection empfänglichen Mäuse zu schützen im Stande sei, konnte bei der Nachprüfung von verschiedenen Seiten (Enderlen) nicht bestätigt werden. Für den Tetanus bewiesen Kitasato und Vaillard, dass die von Natur immunen Hühner kein schützendes Serum liefern. Bei Diphtherie fand Behring und Wernicke weder das Blut von diphtherieimmunen Mäusen und Ratten, noch das Blut von Hunden, Pferden, Rindern und von verschiedenem Geflügel wirksam.

Héricourt und Richet hatten allerdings angeblich durch intraperitoneale Injection von Hundeblut Kaninchen gegen Tuberculose zu schützen vermocht. Bertin und Picq erzielten durch intravenöse Injection des Blutes der gleich den Hunden für Tuberculose wenig empfänglichen Ziege ähnliche günstige Resultate, selbst wenn die Thiere erst nach der Infection mit dem Blute behandelt waren. Doch ergab eine Nachprüfung dieser Versuche ebenfalls keine Bestätigung.

Im Gegensatz dazu zeigte Behring, dass das Blut künstlich gegen eine Infectionskrankheit immunisirter Thiere starke schützende Eigenschaften besitzt. Die erste Mittheilung hierüber machten Behring und Kitasato in einer im Dezember 1890 aus dem Koch'schen Institute erschienenen Arbeit: „Ueber das Zustandekommen der Diphtherie-Immunität und der Tetanus-Immunität bei Thieren." Es war den Autoren gelungen, sowohl mit Diphtherie und Tetanus inficirte Thiere zu heilen als auch die gesunden derartig vorzubehandeln, dass sie später nicht mehr an Diphtherie bezw. an Tetanus erkrankten. An die Spitze der Mittheilung stellten sie den Satz: „Die Immunität von Kaninchen und Mäusen, die gegen Tetanus immunisirt sind, beruht auf der Fähigkeit der zellenfreien Blutflüssigkeit, die toxischen Substanzen, welche die Tetanusbacillen produciren, unschädlich zu machen."

Bekanntlich finden sich in den Kulturen der Tetanus- und ebenso der Diphtheriebacillen giftige Substanzen, welche dieselbe deletäre Wirkung auf Thiere ausüben, wie die

keimhaltigen Kulturen selbst. Durch die Einverleibung des bacterienfreien giftigen Filtrats einer Tetanuskultur lassen sich dieselben, auf einer Intoxication beruhenden Erscheinungen hervorrufen wie durch die Infection mit den lebenden Bacterien. Behring und Kitasato stellten nun fest, dass künstlich gegen Tetanus immunisirte Kaninchen sowohl gegen die Infection mit lebenden Bacillen, als auch gegen das Tetanusgift unempfänglich sind. Wurde nun einem solchen immunisirten Thiere Blut entzogen, so zeigte sowohl das Blut als das zellenfreie Serum, Mäusen injicirt, deutlichen Schutz sowohl gegen Tetanusbacillen als gegen Tetanusgift. Mit dem Serum liess sich ferner auch Heilwirkung erzielen insofern, als die Seruminjection nicht nur vor der Infection, sondern auch noch dann wirkte, wenn sie erst einige Zeit nach der Infection, als das Thier bereits krankhafte Erscheinungen darbot, erfolgte. Kontrolversuche mit normalem Blut und Serum von Kaninchen, sowie von Rindern, Kälbern u. s. w. ergaben negative Resultate.

Diese immunisirende bezw. heilende Wirkung des Serums tetanusimmunisirter Thiere beruht nach B. und K. auf der giftzerstörenden Eigenschaft desselben, da es auch ausserhalb des Organismus direct das Tetanustoxin vernichtete. Auf Grund ihrer Versuche kommen dann die Autoren zu folgenden Schlüssen:

1. „Das Blut des tetanusimmunen Kaninchens besitzt tetanusgiftzerstörende Eigenschaften.“

2. „Diese Eigenschaften sind auch im extravasculären Blut und in dem daraus gewonnenen zellenfreien Serum nachweisbar.“

3. „Diese Eigenschaften sind so dauerhafter Natur, dass sie auch im Organismus anderer Thiere wirksam bleiben, sodass man im Stande ist, durch die Blut- bezw. Serumtransfusion hervorragende therapeutische Wirkungen zu ererzielen.“

4. „Die tetanusgiftzerstörenden Eigenschaften fehlen im Blut solcher Thiere, die gegen Tetanus nicht immun sind, und wenn man das Tetanusgift nicht immunen Thieren

einverleibt hat, so lässt sich dasselbe auch noch nach dem Tode der Thiere im Blut und in sonstigen Körperflüssigkeiten nachweisen.“

In einer weiteren Arbeit wies Behring auch für die Diphtherie nach, dass Blut und Serum künstlich gegen Diphtherie immunisirter Thiere im Stande ist, andere Thiere sofort gegen sonst tödtliche Dosen von Diphtheriegift unempfindlich zu machen.

Im Anschluss an diese Befunde wurden eine grosse Reihe von Arbeiten veröffentlicht, welche alle die Thatsache bestätigten, dass das Blut sowie das Blutserum von Thieren, welche gegen eine bestimmte Infectionskrankheit immunisirt wurden, im Stande ist, die specifische Immunität auf andere Individuen zu übertragen. (Behring'sches Gesetz).

Besonders interessant sind die Versuche Ehrlich's mit giftigen Pflanzeneiweissstoffen, dem Ricin (aus Ricinussamen) und dem Abrin (aus der Jequiritybohne). Ehrlich machte seine Versuchsthiere, hauptsächlich weisse Mäuse, dadurch „ricinfest“ bezw. „abrinfest“, dass er sie mit langsam steigenden Dosen dieser Gifte fütterte. Dadurch wurden die Thiere gegen die lokalen und allgemeinen Wirkungen dieser Pflanzenstoffe unempfindlich. Das Blut solcher Thiere, dem Ricin oder Abrin zugemischt, machte diese Gifte für andere, nicht vorbehandelte Mäuse völlig unschädlich. Ebenso schützte die vorherige Injection des Serums gegen die nachfolgende Einverleibung des Giftes. Dabei zeigte sich eine deutliche Specifität dieser „Antikörper“. Das Serum der ricinfesten Thiere schützte nur gegen Ricin, das der abrinfesten nur gegen Abrin.

Ausser für Diphtherie und Tetanus wurde das Behring'sche Gesetz für eine Reihe anderer Infectionskrankheiten bestätigt. Foà und Carbone, Emmerich und Fowitzky, G. und F. Klemperer, Kruse und Pansini fanden immunisirende Wirkungen im Blut von Thieren, die gegen Pneumococcen-Infection immunisirt waren, Emmerich und Mastbaum beim Schweinerothlauf, Bouchard bei der Pyocyaneusinfection, Brieger, Kitasato und Wassermann bei der Infection von Meerschweinchen mit Typhus-

und Cholerabacillen, Babes und Tizzoni bei der Hundswuth, Marmier bei Milzbrand, Yersin, Calmette und Borrel bei der Bubonenpest u. a. Diese Immunität ist gewöhnlich eine specifische, d. h. das Serum der gegen eine bestimmte Infectionskrankheit immunisirten Thiere schützt nur gegen dieselbe Krankheit. Doch sind im Laufe der weiteren Untersuchungen einige Ausnahmen bekannt geworden.

Calmette, Phisalix und Bertrand hatten gefunden, dass das Blutserum von Thieren, die gegen Schlangengift immunisirt sind, andere Thiere gegen die Intoxication mit Schlangengift zu schützen im Stande ist. Dieselbe Wirkung hat aber, wie Roux mittheilt, auch das Serum tetanusimmunisirter Thiere. Umgekehrt ist aber das Serum schlangengiftimmunisirter Thiere gegen Tetanus nicht wirksam. Das Serum von Kaninchen, die gegen Wuth immunisirt waren, zeigte sich in hohem Grade schützend gegen Schlangengift. Man ist also im Stande, Kaninchen durch Immunisirung gegen Wuth zugleich auch gegen das Schlangengift unempfänglich zu machen. Ein solches Serum vermag auch gegen Abrin zu schützen und umgekehrt. Endlich wird nach Roux die Abrinvergiftung durch Diphtherieserum längere Zeit aufgehalten, eine Beobachtung, welche allerdings Ehrlich nicht bestätigen konnte. Wenn auch das Tetanusantitoxin dem Tetanustoxin gegenüber viel kräftiger wirkt als dem Schlangengift, so sind das nach der Ansicht von Roux doch nur quantitative Unterschiede. Wie Ehrlich gezeigt hat, schützt das Serum von Thieren, welche gegen Robin (ebenfalls ein Pflanzeneiweiss) gefestigt sind, sowohl gegen Abrin als gegen Ricin. Immerhin scheint aber nach den seitherigen Untersuchungen die Specifität der Antitoxine die Regel zu sein.

Auch das Blutserum von natürlich immunen Thieren, welches, wie schon erwähnt, keinerlei specifisch schützenden Eigenschaften besitzt, nimmt solche schützenden Wirkungen an, sobald das Thier grössere Mengen der Kultur oder des betreffenden Giftes injicirt erhalten hat. Vaillard zeigte, dass das Serum des Huhnes nach Einverleibung grösserer Tetanusgiftmengen, die bei diesen Thieren jedoch keine

krankmachenden Wirkungen äussern, specifische antitoxische Eigenschaften bekommt. Aehnliche Erfahrungen machte F. Klemperer und Aronson bei den für Diphtherie von Natur aus immunen Ratten.

Solche schützende „Antikörper" wurden auch im Blut von Menschen, die eine bestimmte Infectionskrankheit überstanden hatten, in zahlreichen Fällen gefunden und diese Entdeckungen sind in der That in hohem Grade geeignet, die von Behring gefundenen Thatsachen wesentlich zu stützen. G. und F. Klemperer zeigten, dass das Blutserum von Menschen, welche eine Pneumonie durchgemacht hatten, nach der Krise Kaninchen vor der tödtlichen Pneumococceninfection schützte, während dies bei normalem Serum nicht der Fall war. Aehnliche Beobachtungen wurden bei Abdominaltyphus (Stern) und Cholera asiatica (Lazarus, Metschnikoff) gemacht. Klemensiewicz und Escherich fanden im Blute mehrerer von Diphtherie genesender Kinder immunisirende Eigenschaften. Abel konnte dies bestätigen und beobachtete zugleich, dass diese Schutzkraft im Blutserum nicht vor dem 8. bis 11. Tage nach Ablauf der Erkrankung nachweisbar ist, dass sie in späterer Zeit nach Ablauf von $1^1/_2$, 2 und $2^1/_2$ Monaten fehlen, dass sie jedoch auch nach Ablauf ven 5 Monaten noch erhalten sein kann.

Sogar in dem Blutserum gesunder Menschen, welche niemals eine Diphtherie überstanden zu haben angaben, finden sich, wie Wassermann mittheilte, solche antitoxische Schutzkörper, welche bezüglich ihrer Intensität, sowie der Häufigkeit ihres Auftretens mit dem Alter der betreffenden Individuen zunehmen. In 17 Fällen von $1^1/_2$ bis 11jährigen Kindern besassen 11 in ihrem Serum sehr starke antitoxische Eigenschaften, 2 nur geringe und 4 liessen jeden Schutz vermissen.

Bei 34 Blutproben von Erwachsenen zeigten 28 antitoxisches Serum und zwar stieg mit zunehmendem Alter die Häufigkeit und der Grad des Schutzwerthes. Wassermann zieht daraus den Schluss, dass diese immunisirende Eigenschaft des Blutes wahrscheinlich eine erworbene sei,

weil sie mit dem Alter der Individuen zunimmt. Unentschieden lässt er, ob dieselbe auf das Ueberstehen einer vielleicht nicht einmal zur Beobachtung gekommenen echten Diphtherieerkrankung zurückzuführen sei oder aber, ob der Organismus vielleicht doch noch über andere, uns bis jetzt unbekannte Wege zur Bereitung solcher Schutzkörper verfügt.

Es lag nahe, dieses verschiedene Verhalten des Blutserums gegenüber dem Diphtheriegift in eine directe Beziehung zur Empfänglichkeit zu bringen und W. kommt zu dem Schluss, dass es vor der Hand allerdings noch unsicher ist, ob in ihm die einzige Ursache der verschiedenen persönlichen Disposition gegenüber der Diphtherie zu suchen ist, dass es aber wohl sicher einen der Hauptumstände, die dabei im Spiele sind, darstellt, und dass diejenigen Individuen, die ein derartiges Serum besitzen, weniger für Diphtherie disponirt sind als andere.

Da auch Abel mehrmals Schutzkörper im Blute von Individuen, welche nie an Diphtherie gelitten hatten, fand, so machte Orlowski gegen die Berechtigung, die Anwesenheit von specifischen Schutzstoffen im Blute der Diphtheriereconvalescenten auf die specifischen, unter dem Einfluss des Krankheitsprocesses im Körper gebildeten Antitoxine zurückzuführen, Einwände. O. betrachtet diese letztere Annahme nur dann als erwiesen, wenn es gelungen sein wird, das Entstehen oder das Ansteigen der antitoxischen Eigenschaft des Blutes während resp. nach der Erkrankung direct zu beobachten. In der That vermochte Escherich diesen geforderten Nachweis zu liefern, welcher, wie E. mit Recht betont, von principieller Bedeutung für die Frage nach der Entstehung der Schutzkörper im Blute des Menschen ist. Ein wegen Caries in Behandlung stehendes Kind, dessen Serum keinerlei schützenden Eigenschaften gezeigt hatte, erkrankte in Folge einer Hausinfection an einer äusserst leichten, unter anderen Verhältnissen wohl übersehenen Rachendiphtherie. Einige Zeit nach dem Schwund der Membranen wurde die Blutuntersuchung nach der gleichen Versuchsanordnung wie früher wiederholt mit dem Resultat, dass das Blut nun starke antitoxische Eigenschaften besass.

Immunisirungsmethoden.

Ehrlich versuchte bei seinen interessanten Versuchen mit Ricin und Abrin zum ersten Mal eine Messung der Immunität vorzunehmen und so die Frage der Immunität in einer mehr mathematischen Weise zu behandeln.

Zu diesem Zweck suchte E. den Immunitätsgrad zu bestimmen und zahlenmässig auszudrücken. Er stellte zunächst die sicher tödtliche Minimaldosis fest und mass die Immunität dann durch das Multiplum dieser Dosis letalis, welches die immunisirten Thiere noch ohne lokalen oder allgemeinen Schaden vertrugen. Wenn also z. B. ein Thier die 100 fache tödtliche Dosis verträgt, so ist sein Immunitätsgrad = 100. Ferner hatte Ehrlich gefunden, dass die Kraft eines Serums zu der Menge des Giftes, welche das blutspendende Thier ohne Schädigung ertragen kann, also zu dem Immunitätsgrade desselben in Beziehung steht.

Behring war dann bei seinen Versuchen zu dem Resultat gekommen, dass diejenige Menge Serum, welche nach stattgefundener Infection nöthig ist, um Heilung zu erreichen, sehr erheblich höher sein muss, als diejenige, welche vor oder gleichzeitig mit der Infection injicirt, hinreicht, um das Thier zu schützen. Für die Zwecke einer Blutserumtherapie musste also vor Allem möglichst „kräftiges" Serum gewonnen werden. Behring steigerte die immunisirende Wirkung des Serums, indem die blutspendenden Thiere „in der Immunität möglichst hochgetrieben wurden." Für Tetanus und Diphtherie gelang dies Behring und seinen Mitarbeitern dadurch, dass er den zu immunisirenden Thieren langsam steigende Dosen virulenten Materials zuführte. Zunächst wurde eine Grundimmunität vermittelst Kulturen, welche durch Zusatz von Jodtrichlorid oder anderer Chemikalien abgeschwächt waren, erzielt. Allmählich ging man dann zu immer weniger abgeschwächten und endlich zu vollvirulentem Material über, sodass schliesslich die Thiere das Vieltausendfache der Dosis letalis erhielten. Dieses Ansteigen ist das Schwierigste an dem ganzen Immunisirungsprocess und erst durch lange Praxis mit Sicherheit zu handhaben. Zu den höheren Dosen steigt

man erst dann auf, wenn die vorübergehende ungefähr reactionslos ertragen wurde. Auf jede Einverleibung reagirt nämlich das Thier mit Temperatursteigerung, Veränderung des Körpergewichts und des Allgemeinbefindens und nur diese krankhafte Reaction ist mit der Antitoxinproduction verbunden. Auf diese Weise erhält man schliesslich ein hochwirksames Serum.

Behring[1]) vergleicht dieses mühsame und schwierige Immunisirungsverfahren mit der mühseligen oft langweiligen und an unangenehmen Zwischenfällen leider nur zu reichen Thätigkeit eines Ackerbauers. Das „Hochtreiben" der Immunität „verhält sich zu derjenigen Arbeit, die mit der Blutentnahme beginnt, ungefähr so wie die Arbeit eines Ackermanns in 11 Monaten des Jahres zu der kurzen Zeit der Ernte."

Der schliessliche Immunisirungseffect des Blutes eines Thieres ist nicht davon abhängig, welchen absoluten Grad der Immunität ein Thier besitzt, sondern davon, wie gross die Differenz geworden ist zwischen dem ursprünglichen Grade der Widerstandsfähigkeit gegen eine Infectionskrankheit und dem hinterher künstlich erhöhten.

Für die Bestimmung des Wirkungswerthes des Serums ging Behring zuerst so vor, dass er zunächst die Dosis letalis minima eines keimfreien Tetanusgiftes bestimmte, welche eine Maus tödtet. Der Grad des Immunisirungswerthes wurde nach der kleinsten Menge des Serums bemessen, welche das Thier gegen die Dosis letalis schützt und diese Menge wurde sodann mit dem Körpergewicht des Versuchsthieres multiplicirt. Wenn z. B. 0.01 ccm. Serum eines gegen Tetanus immunisirten Thieres eine Maus von 20 gr. gegen die 24 Stunden später injicirte sicher tödtliche Minimaldosis des Tetanusgiftes schützt, so ist der Werth dieses Serums = 0.01×20 oder 1 : 2000. Bei Versuchen an Pferden erhielt Behring ein Serum, welches den Immunisirungswerth 1 : 10 Millionen besass, d. h. um eine Maus von 20 gr. Gewicht vor dem sicheren Tetanustode zu erretten, braucht man derselben nur 24 Stunden vorher 0.000002 ccm.

---

[1] Behring. Die Blutserumtherapie I. p. 19.

Serum subkutan zu injiciren. Das physiologische Experiment zum Nachweis dieser so wirksamen Körper übertrifft, wie Aronson mit Recht betont, an Feinheit jede chemische Untersuchung. Wenn man sich einer Verdünnung des Serums bedient, von welcher 1 ccm. diese zum Schutz ausreichende Menge von 0.000 0002 ccm. enthält, so wird dieselbe selbst bei der genauesten chemischen Analyse als destillirtes Wasser bezeichnet werden müssen. Speciell wird es nicht gelingen, irgend welche Spuren von Eiweisskörpern in derselben zu finden.

Ehrlich benutzte bei seinen Bestimmungen über den Immunisirungswerth eines Serums nicht wie Behring dieselbe tödtliche Minimaldosis und wechselnde Mengen von Antitoxin, sondern gab umgekehrt allen Thieren gleiche Mengen Antitoxin und verschiedene Multipla der Dosis letalis. Die Berechnung geschah dabei immer auf 1 ccm. Serum für 1 gr. Thier.

Mit diesen beiden Methoden waren die beiden Autoren ganz unabhängig von einander zu ganz identischen Ergebnissen gelangt, weshalb sie bei ihrer Vereinigung zu gemeinschaftlicher Thätigkeit für die Werthbestimmung des Diphtherieheilserums die gleiche Bestimmungs- und Berechnungsmethode benutzten, welche wir später noch genauer besprechen werden.

Um für therapeutische Zwecke ein möglichst wirksames Serum zu gewinnen, gibt es neben der „Hochtreibung“ der immunisirenden Wirkung des Serums auch noch einen anderen Weg, welcher leider bis jetzt noch nicht zu wirklich praktischen Erfolgen geführt hat, nämlich die Koncentration der immunisirenden Substanz. Emmerich und Tsuboi machten solche Versuche mit dem Serum gegen Schweinerothlauf immunisirter Kaninchen. Sie fällten, nachdem sie das Globulin durch Einleiten von CO_2 in das verdünnte Serum entfernt hatten, das Albumin durch Alkohol aus. Der so erhaltene Niederschlag wurde gewaschen und getrocknet, wobei sie ein trockenes bräunliches Pulver erhielten. Da sie das Globulin unwirksam und ausserdem das Serum um so ärmer an Globulinen fanden, je höher die Thiere immunisirt waren, so knüpften die Autoren daran

eine allgemeine Hypothese über den Immunisirungsvorgang. Dieselbe ist aber jedenfalls keineswegs allgemein richtig, da Tizzoni und Cattani beim Tetanus und Aronson bei der Diphtherie nachwiesen, dass dem nach Hammarston's Methode ausgefällten Globulin beträchtliche immunisirende Eigenschaften zukommen.

Aronson erhielt durch ein besonderes Verfahren aus Blutserum von diphtherieimmunisirten Thieren eine Substanz, welche ungefähr hundertmal koncentrirter war als das Serum selbst. Brieger und Ehrlich gewannen die gegen Tetanus schützende Substanz aus der Milch immunisirter Ziegen durch Ausfällung mit 33 $^0/_0$ Ammoniumsulfat in koncentrirter Form.

Ueber die chemische Natur dieser Antikörper wissen wir noch sehr wenig. Das Antitoxin des Tetanus ist nach Buchner ein ungemein haltbarer Körper, welcher sich beliebig lange unverändert aufbewahren lässt. Er verträgt 70—80^0, die Einwirkung des Sonnenlichts, ja selbst die Fäulniss, ohne zerstört zu werden. Das Antitoxin der Diphtherie kann, wie Wernicke gezeigt hat, im Verdauungskanal von Hunden ohne Zersetzung resorbirt werden. Behring, sowie Brieger und Cohn zeigten, dass das Tetanusantitoxin langsam dialysirt. Ob die Antitoxine zu den Eiweisskörpern gehören, ist noch fraglich.

Beruht die Wirkung des antitoxischen Serums auf Giftzerstörung?

Behring und Kitasato sprachen in ihrer ersten Publikation die Ansicht aus, dass die Heilwirkung der Antitoxine einfach auf einer Zerstörung der gebildeten Bacteriengifte durch die Antitoxine beruhe, also auf einer Neutralisirung des Giftes im chemischen Sinne, wobei sich die Zellen des Organismus völlig passiv verhielten.

Zur Entscheidung, ob eine wirkliche Giftzerstörung des Tetanusgiftes durch das Serum stattfinde, machten Behring und Knorr folgenden Versuch. Sie erhitzten im Reagenzglase eine Mischung von Serum und Tetanusgift, welche das letztere im Ueberschuss enthielt, auf 65^0 eine halbe Stunde

lang. Bei dieser Temperatur wird das Tetanusgift für Mäuse selbst in grossen Dosen unschädlich; das Heilserum aber behält dabei seine specifische Wirkung. Wenn nun die nicht erhitzte Mischung Mäuse unter tetanischen Erscheinungen tödtete, die erhitzte aber nicht, und wenn dann weiter die mit erhitzter Mischung behandelten Mäuse bei gleichzeitiger anderweitiger Intoxication mit Tetanuskultur gegen die tödtliche Wirkung derselben geschützt waren, so war nach der Ansicht der Autoren dadurch erwiesen, dass noch wirksames Antitoxin in der Mischung vorhanden sein müsse. Dadurch wäre dann ein Nebeneinanderexistiren des Tetanusgiftes und der Heilkörper ohne eine eingreifendere gegenseitige Einwirkung derselben aufeinander zum mindesten wahrscheinlich gemacht.

Das Ergebniss war nun in der That für die Hypothese eines Nebeneinanderexistirens von Gift und Heilserum ohne gegenseitige chemische Zersetzung ausserordentlich günstig; die Mischung war nach dem Erhitzen ungiftig geworden, und nicht bloss erwiesen sich die damit behandelten Mäuse als immun gegen nachfolgende Tetanusintoxication, sondern auch wenn sie vorher mit einer sicher tödtlichen Dosis vergiftet waren, blieben sie nach dem Einspritzen der erhitzten Mischung am Leben.

Einige Kontrolversuche mit dem auf 65° erhitzten Tetanusgift ohne Zusatz von Serum ergab jedoch die unerwartete Thatsache, dass das erhitzte und dadurch abgeschwächte Gift allein für sich die Fähigkeit hatte, nicht bloss Mäuse zu immunisiren, sondern auch noch nach der Vergiftung vom Tode zu retten. Dadurch war natürlich eine sichere Entscheidung für oder gegen die Annahme einer Giftzerstörung unmöglich.

Gegen eine solche Annahme sprechen eine Reihe von Beobachtungen.

Buchner fand, dass eine Mischung von Tetanustoxin und -antitoxin, welche für weisse Mäuse völlig unschädlich war, bei Meerschweinchen giftige tetanuserzeugende Eigenschaften hatte. Es waren also gleiche Mengen der für Mäuse neutralen Mischung bei einer anderen für das Tetanusgift relativ empfänglicheren Species, den Meerschweinchen,

giftig gewesen. Wenn die Mischung thatsächlich völlig wirkungslos und das Gift thatsächlich zerstört gewesen wäre, so wäre die Injection des Gemisches bei jeder Thierspecies unschädlich gewesen. Also hatte hier das Serum nicht direct, sondern erst auf Umwegen durch den Organismus gewirkt. Die specifische Organisation des Thierkörpers, bei welchem das Gemisch von Toxin und Antitoxin zur Anwendung kommt, stellt also eine wesentliche Bedingung dar für den Ausfall des Resultates. Das Antitoxin leistete im Organismus des Meerschweinchens eine ersichtlich geringere Gegenwirkung im Vergleich zu derjenigen, die es im Körper der Maus dem Tetanusgift gegenüber entfaltete. Es handelt sich nach Buchner um nichts anderes als um rascheste Immunisirung aller noch nicht von der specifischen Giftwirkung ergriffenen Zellterritorien. Dem Einwand Behring's gegenüber, dass in Folge der höheren Tetanusempfänglichkeit der Meerschweinchen dieselben auf ein unvollkommen zerstörtes Tetanusgift selbstverständlich reagiren müssten, entgegnet Buchner, dass er durch eine Reihe von Kontrolversuchen die schon von Kitasato gekannte Thatsache konstatirte, dass kleine bei Mäusen tödtliche Dosen von Tetanusgift in dem grösseren Meerschweinchenkörper ohne deletäre Wirkung bleiben. Dadurch erhält der von Buchner gegen die directe Giftzerstörung durch Antitoxin geführte Beweis den absolut zwingenden Charakter.

Aehnliche Resultate mit Diphtherieserum erhielt Bardach. Derselbe fand, dass die heilende und immunisirende Kraft desselben bei verschiedenen Thierspecies verschieden ist und dass es mit einem und demselben Serum leichter ist Meerschweinchen zu immunisiren als Kaninchen, obgleich die letzteren für Diphtherie weniger empfindlich sind als die Ersteren. Behring konstatirte bei seinen Versuchen über Tetanusimmunisirung, dass Thiere, die unter dem Einfluss von fortgesetzter Giftzufuhr für Immunisirungszwecke stehen, neben der Anhäufung von Antitoxinen eine Ueberempfindlichkeit in ihrem Organismus zeigen können, sodass derselbe schon der Einverleibung kleinerer Dosen von Tetanusgift erliegt. Das Blut eines solchen tetanusgiftüber-

empfindlichen Individuums enthält zwar genug Antitoxin, um für andere weniger empfängliche Individuen das Tetanusgift unschädlich zu machen, aber nicht genug, um das Tetanusgift für sich selber vollkommen wirkungslos zu machen. So kann ein Pferd in 1 ccm. seines Blutes genug Antitoxin besitzen, um eine solche Giftmenge für nicht vorbehandelte Pferde unschädlich zu machen, von welcher ein Bruchtheil genügt, um das Antitoxin liefernde Pferd zu tödten.

Nach der Ansicht Buchner's wäre dies unmöglich wenn das antitoxische Serum im Stande wäre, zugeführtes Tetanusgift zu zerstören. „Dagegen wird ein solcher Zustand begreiflich, wenn man weiss, dass das antitoxische Serum nur immunisirend auf normale thierische Gewebe und Nerven einwirkt; eine solche Wirkung kann bei nicht mehr normalen Geweben und Nerven allerdings einmal versagen.“

Behring erklärte dagegen die scheinbar paradoxe Thatsache der Ueberempfindlichkeit damit, dass die Begriffe Gift und Antitoxin nicht als ein für allemal feststehende Grössen aufzufassen sind, sondern dass dieselben relative, von der Empfindlichkeit des Thieres abhängige Kräfte sind. Die Thatsache, dass ein Thier an Tetanus sterben kann und trotzdem antitoxisches Serum in sich hat, ist nach Behring so zu erklären, dass das Serum dieses Thieres nur antitoxisch ist, wenn wir es an normalen, weniger giftempfindlichen Thieren prüfen, dass es aber durchaus nicht diese Eigenschaft hat, wenn wir es an einem ebenso überempfindlichen Individuum prüfen, wie das gestorbene war, von dem das Serum stammte.

Neuerdings hat Roux eine Reihe von Thatsachen veröffentlicht, welche in hohem Grade für die Annahme Buchner's einer raschen Immunisirung und gegen die Annahme einer Giftzerstörung sprechen. Meerschweinchen, welche kurze Zeit vorher gegen den Vibrio Massauah immunisirt worden waren, zeigten deutlich Tetanus bei Verimpfung eines für vorher unbehandelte Meerschweinchen völlig unschädlichen Gemisches von Tetanustoxin und -antitoxin, ja sogar bei einem starken Ueberschuss von Antitoxin.

Ebensowenig zeigte das Serum schützende Eigenschaften, wenn nachträglich Bacterienprodukte von B. coli, Kieler Wasserbacillus u. A. injicirt wurden. Das Toxin war also hier offenbar nicht zerstört, da es sogar noch nach mehreren Tagen bei den künstlich weniger resistent gemachten Thieren Tetanus hervorrief. Ganz ähnliche negative Resultate wurden mit dem Diphtherieserum erhalten.

Aus diesen Versuchen zeigt sich, dass die Zellen der nicht künstlich geschwächten Thiere viel stärker auf das Serum reagiren und gegen das Gift unempfänglich sind, während die der geschwächten Thiere nicht widerstandsfähig sind. Da es zur Zeit unmöglich ist, die Toxine und Antitoxine der Diphtherie und des Tetanus aus ihren Gemischen zu trennen, wodurch ein noch überzeugenderer Beweis möglich wäre, so führt Roux die von Calmette, Phisalix und Bertrand mit Schlangengift ausgeführten Versuche an. Eine Mischung von Schlangengift und Serum gegen dieses Gift immunisirter Thiere in einem bestimmten Verhältniss ist völlig wirkungslos, wird jedoch sofort wieder giftig, sobald man dasselbe auf 70° erhitzt. Bei dieser Temperatur ist das Antitoxin zerstört und das Gift bleibt erhalten. Das Gift war also sicher in dem Gemische mit dem Gegengift völlig unschädlich geblieben oder hatte wenigstens eine ganz schwache Verbindung eingegangen. Auch die schon erwähnten Thatsachen, dass sowohl das Serum von tetanusimmunisirten Pferden als auch das gegen Wuth immunisirter Kaninchen, also Serumarten von so verschiedenem Ursprunge auf das Schlangengift dieselbe chemische neutralisirende Wirkung ausüben, spricht nach der Ansicht von Roux gegen die Annahme einer Giftzerstörung. Viel wahrscheinlicher ist es, dass alle diese Serumarten auf die Zellen einwirken, indem sie dieselben einige Zeit der Giftwirkung gegenüber unempfindlich machen.

In der Sitzung der Pariser Académie de médecine vom 13. August d. J. machte Babes — zu Folge einem Referate in der Hygienischen Rundschau, 1895, Nr. 17, — endlich kurze Mittheilungen über Versuche mit Gemischen von Diphtherietoxin und -antitoxin. Derartige Gemenge erwiesen sich als besonders wirksame Immunisirungsmittel;

es hatten sich also die beiden Komponenten keineswegs „neutralisirt," das Antitoxin vielmehr nur das Toxin gelähmt, die immunisirende Kraft der Stoffwechselprodukte der Diphtheriebacillen aber nicht angegriffen, sondern zu ungewöhnlich reiner Entwickelung kommen lassen.

Demnach kann es sich um keine eigentliche Giftzerstörung handeln, wohl aber wäre eine lockere Verbindung des Giftes mit dem Antitoxin denkbar, in der die schädlichen Eigenschaften des Giftes nicht vernichtet, sondern nur verringert sind (Bose).

Die Blutserumtherapie kann nach Buchner nicht als etwas principiell Eigenartiges, sondern nur als eine besondere Modification der bisherigen Immunisirungsmethoden angesehen werden.

Was die Herkunft der Antitoxine betrifft, so sind dieselben nach Behring und Roux als Produkte der thierischen Zellen anzusehen. Wie Roux gemeinschaftlich mit Vaillard feststellte, konnte man einem gegen Tetanus immunisirten Kaninchen in ganz kurzer Zeit eine dem Gesammtvolumen seines Gefässsystems gleich grosse Menge Blut entziehen, ohne dass die antitoxische Wirkung des Serums abnahm. Ferner zeigte sich, dass zwischen der eingeführten Toxinmenge und dem erhaltenen Antitoxin keine Proportionalität bestand. Mit derselben Dosis konnte man je nach der Art der Immunisirungsmethode ein mehr oder weniger wirksames Serum erhalten; bei Anwendung kleiner, oft wiederholter Giftdosen war das Serum stärker wirksam als bei Einführung weniger grosser Dosen. Roux glaubt daher, dass das Toxin als ein „Stimulans" auf die Zellen wirkt, welche dann das Antitoxin secerniren.

Sicher ist eine Wirkung der Zellen in allen den Fällen vorhanden, wo es sich nicht um antitoxische, sondern um bactericide Wirkungen des Serums handelt. Die Wirkung des Diphtherie- und Tetanusserums ist auf die Zerstörung des von den Bacterien gebildeten Toxins beschränkt, während die Bacterien selbst nicht vernichtet werden. Dagegen hat z. B. das Choleraserum, wie wir später sehen werden, hervorragende bactericide Eigenschaften. Ein solches Serum ist, wie Pfeiffer gezeigt hat, auch dann noch wirksam,

wenn seine bacterientödtende Kraft im Reagenzglas durch Erhitzen u. A. geschwächt oder zerstört ist. Im Organismus der immunisirten Thiere treten jedoch alsbald wieder bactericide Processe auf, indem das Serum auf die Zellen einwirkt. Da diese Schutzstoffe erst auf Umwegen durch Anregung gewisser Körperzellen gebildet werden, so können natürlich eigentliche heilende Wirkungen in späteren Stadien der Erkrankung nicht zu Stande kommen. Schon dadurch äussert sich ein wesentlicher Unterschied zwischen antitoxisch und bactericid wirkendem Serum.

Nach unseren jetzigen Kenntnissen müssen wir annehmen, dass das Antitoxin von allen den Geweben gebildet werde, welche durch das Diphtheriegift verändert werden. So besitzt die subcutane Oedemflüssigkeit der mit Diphtherie inficirten Thiere nach den Untersuchungen von Zagart und Calabrese hervorragend starke immunisirende Eigenschaften.

Buchner hält die Antitoxine für modificirte, umgewandelte, entgiftete Produkte der specifischen Bacterienzelle. Unter der Mitwirkung der in den Zellen stattfindenden Reactionsvorgänge würden sich die im Körper aufgestapelten specifischen Bacterienzellsubstanzen eine besondere, ihrer Natur nach unbekannte, die specifische Beschaffenheit jedoch nicht berührende Modification erleiden, wodurch sie entgiftet, d. h. für den thierischen Organismus unschädlich werden. Gegen diese Annahme wurde jedoch angeführt, dass die im thierischen Organismus gebildete Antitoxinmenge keineswegs allein von der Menge des zugeführten Giftes abhängig ist.

Uebertragung der Antitoxine durch Vererbung und Säugung.

Ehrlich wies für eine Reihe von Antitoxinen nach, dass dieselben in die Milch übergehen und dass Immunität gegen bestimmte Infection durch Säugung übertragen werden kann. Bei seinen Versuchen an Mäusen mit Ricin und Abrin zeigte sich, dass Junge von einem abrinimmunen Vater und einer nicht-immunisirten Mutter keine Abrin-Immunität erbten, während immunisirte Mütter ihre Giftfestigkeit auf ihre Nachkommen vererbten. Es war also die künstliche

Immunität nicht durch den Vater, sondern durch die Mutter übertragen worden. Die Richtigkeit der Vermuthung, dass hierbei die Milch wesentlich betheiligt sein konnte, konnte Ehrlich durch seinen „Ammenversuch" beweisen.

Nach dem Wurf einer immunisirten und einer ungefähr gleichzeitig befruchteten Kontrolmaus wurden die Mütter vertauscht. Die von der immunen Maus abstammenden, aber von einem normalen Kontrolthier gesäugten Jungen besassen schon nach 21 Tagen nur noch einen ausserordentlich niedrigen Immunitätsgrad, während die Milch der immunen Amme den Säuglingen einen relativ hohen Grad von Immunität verlieh.

Auch für Tetanus wurde bei Mäusen und Meerschweinchen die Uebertragung der Immunität durch die Milch auf den Säugling erwiesen. Ferner zeigten Ehrlich und Hübener, dass die von der Mutter übertragene Immunität mit dem Ende des zweiten Monats, sicher nach dem dritten Monat erlischt. Brieger und Ehrlich konnten durch subcutane Injection von Milch einer gegen Tetanus immunisirten Ziege Mäuse gegen Tetanus schützen. Aehnliche Resultate erhielt G. Klemperer bei der Cholerainfection, wobei sich zeigte, dass die Milch choleraimmuner Ziegen deutliche bactericide Eigenschaften hatte. Endlich konnte, wie schon erwähnt, durh Brieger und Ehrlich aus der Milch tetanusimmuner Thiere die wirksamen Antitoxine in koncentrirtem Zustande dargestellt werden.

Mit Recht weist Ehrlich mit Rücksicht auf diesen interessanten Befund auf das Unrichtige der zur Zeit herrschenden Tendenz, die natürliche Kinderernährung durch die künstliche zu ersetzen. Eine ganze Reihe von Infectionskrankheiten (Scharlach, Masern, Parotitis epidemica) verschonen bekanntlich fast ganz das erste Lebensjahr und diese Immunität zeigt eine zeitliche Übereinstimmung mit der Dauer der Lactationsperiode. Ehrlich weist daraufhin, dass auch die Milch von Müttern, welche gegen Syphilis Immunität erworben haben, einen hohen therapeutischen Werth für den luetischen Säugling haben muss.

Was die Dauer der Immunität betrifft, so müssen wir dabei zwei Arten von Immunitäten unterscheiden, von denen

man die eine nach Ehrlich als aktive, die andere als passive bezeichnet. Bei der aktiven Immunität handelt es sich um eine eigenartige Adaption des Organismus, die in vielen Fällen, insbesondere aber beim Ricin und Abrin durch eine ausserordentliche Stabilität charakterisirt ist. In diesem Fall ist also der Organismus befähigt, antitoxische oder bactericide Stoffe aktiv zu bilden. Bei der anderen Form der Immunität handelt es sich dagegen um die passive Zufuhr schon fertig gebildeter Antikörper. Wenn es auch gelingt durch Zuführung von antitoxinhaltigem Serum einem Organismus sofort beliebig hohe, oft staunenswerthe Grade der Immunität zu verleihen, so ist diese Art der Festigkeit nach der Natur der Sache eine zeitlich eng begrenzte. Sobald der Antikörper ausgeschieden ist (nach 2 bis 3 Monaten), ist natürlich auch jede Andeutung von Immunität verloren.

Die Immunität, die wir bei der Nachkommenschaft immuner Mütter beobachten, ist natürlich eine passive und beruht auf einer Mitgabe der maternen Antikörper und ein weiterer Beweis für die beschränkte Haltbarkeit dieser Art von Immunität ist der, dass die Enkelgeneration, d. h. solche Thiere, die der Paarung der Nachkommen immuner Eltern entstammten, keine Giftfestigkeit zeigten. Es können also weder die Spermatozoën noch die Eizellen Immunität im eigentlichen Sinne übertragen; sondern die Antikörper werden durch die Milch dem säugenden Organismus zugeführt.

IV. Anwendung der Serumtherapie beim Menschen.

1) Tetanus.

Nachdem durch die experimentellen Vorarbeiten an Thieren die Heilbarkeit des Tetanus nachgewiesen war, ging Behring zu Versuchen an tetanuskranken Menschen über. Bald zeigte sich, dass tetanuskranke Menschen mit dem Heilserum nicht leichter zu retten sind als die Versuchsthiere. Ein Serum, welches nicht im Stande ist, tetanuskranke Mäuse und andere leicht für den Tetanus empfängliche Thiere, wie Meerschweinchen, Pferde und Schafe zu heilen, vermag auch auf den Tetanus des Menschen eine specifische Heilwirkung nicht auszuüben. Ferner liessen bald die Erfahrungen am Menschen erkennen, „dass ein Serum, welches tetanuskranke Mäuse heilt, zur Erreichung einer specifischen Heilwirkung beim Menschen in einer Menge zur Anwendung kommen muss, welche die zur Heilung der Mäuse erforderliche Menge um soviel übertrifft, als das Körpergewicht des zu behandelnden Menschen grösser ist als das der Maus."

Demnach war unter der Voraussetzung, dass für die Heilung des Menschen dieselben Verhältnisse zutreffen, wie für kleine und grosse Versuchsthiere, die Minimaldosis für einen Menschen von 100 kg bei einem Serum mit dem Immunisirungswerth von 1:1 Million auf 100 ccm anzusetzen. Weit vorgeschrittene, kurz vor dem Tode stehende Tetanusfälle werden nach der Berechnung Behring's dagegen erst durch die 100fache Menge davon, also 100 ccm eines Se-

rums von 1:100 Millionen gerettet werden. Das höchstwirksame Serum, welches Behring bis jetzt darstellte, hat dagegen erst den Immunisirungswerth von 1:10 Millionen. Ueber eine einmalige Injection von 100 ccm auf einmal wollte Behring wegen des behufs Konservirung nothwendigen Carbolsäurezusatzes (0.5%) nicht gehen.

Da für practische Zwecke die Quantität, welche von den kleinen Versuchsthieren zu gewinnen war, nicht hinreichte, benutzte Behring zu seinen Versuchen Pferde und Hammel. Die Thiere wurden durch subkutane Injectionen von Tetanusbouillonkulturen, welche durch Jodtrichloridzusatz abgeschwächt waren, in allmählich steigenden Dosen immunisirt. Rotter verwendete für einen Fall von Tetanus 250 ccm, ohne irgend welche Nebenerscheinungen zu bemerken. Für die Beurtheilung der Heilwirkung ist zunächst die Prognose festzustellen, welche dem Fall nach den allgemeinen klinischen Erfahrungen zukommt. Die Prognose hängt nach Rotter ab:

1) von der Dauer des Incubationsstadiums,

2) von der Schnelligkeit der Entwicklung des Krankheitsbildes. Je kürzer die Zeit zwischen der Verletzung (der Infection) und dem Ausbruch des Tetanus ist, um so ungünstiger sind die Aussichten auf Genesung. Bei der Schwierigkeit der Beurtheilung mahnt daher Rotter die einzelnen Fälle kühl und objectiv zu beobachten. Rotter bezeichnet seinen geheilten Fall als milde und glaubt, dass auch ohne das Heilserum Genesung eingetreten wäre.

Eine Reihe von Heilversuchen mit günstigem Ausgang haben Tizzoni und Cattani veröffentlicht. Die Autoren benützten ein aus dem Serum gegen Tetanus immunisirter Hunde durch Alkohol ausgefälltes Pulver, welches dem Menschen subkutan in wässeriger Suspension eingespritzt wurde. In einer kritischen Besprechung von acht mit Tizzoni'schem Serum behandelten und geheilten Fälle weist Rotter darauf hin, dass kein einziger der Fälle ein prognostisch ganz ungünstiger, ein akuter Fall, war. Die Incubationszeit war eine lange und die Entwickelung der Krankheitserscheinungen eine langsame. Rotter kann deshalb diesen Fällen keine Beweiskraft zuerkennen.

Neuerdings geben Tizzoni und Cattani an, ein Serum von dem Werth 1:100 Millionen dargestellt zu haben, von dem zur Heilung eines Menschen bei einem mässig akuten Tetanus zu Anfang 70 ccm und im weiter vorgerückten Stadium 210 gr. genügen. Von einer grösseren Reihe von Autoren wurden über günstige Heilerfolge mit diesem Serum Mittheilungen gemacht. Bei einer Prüfung dieses Serums fand Hübener, dass dasselbe nicht 10 mal stärker, sondern 3—4 mal schwächer als das Behring'sche Serum ist. Die Widersprüche in den Angaben beruhen nach H. darauf, dass diese Forscher mit den nach ihrer Ansicht für das Tetanusgift empfänglicheren weissen Ratten und Kaninchen arbeiteten, statt mit den von Behring empfohlenen und sonst allgemein verwendeten weissen Mäusen. Dieser Umstand fällt bei einer Werthprüfung schwer ins Gewicht, da die Kaninchen eine sehr viel geringere Empfindlichkeit gegen das Tetanusgift besitzen als weisse Mäuse.

Dass jedenfalls sehr grosse Werthe zur Heilung von Tetanus nothwendig sind, beweist ein Fall, den Beck mit einem Serum, welches den Immunisirungswerth 1:4 Mill. besass, behandelte. 8 Tage nach einer Quetschwunde am Finger erste tetanische Erscheinungen. Am nächsten Tage Beginn der Seruminjectionen (im Ganzen 700 ccm). 3 Tage später Tod an Tetanus. Das Blut des Kranken ergab einen Immunisirungswerth von 20000, der sich gleich nach dem Tode auf 40 000 erhöhte.

Auch Vaillard betont neuerdings, dass trotz der mächtigen Wirkung am Thiere das antitetanische Heilserum beim Menschen nicht den erhofften Heilwerth hat. Bei der einmal ausgebrochenen Krankheit vermag es nach seiner Ansicht nicht die akuten Formen zu heilen, da bei den ersten Symptomen die Intoxication bereits stattgefunden hat. Das Serum ist ohne Wirkung auf die Störungen, die sich an den nervösen Elementen zeigen. Dennoch aber ist es werthvoll für Erkrankungen mit langsamem Gang, wo die Intoxication allmählich fortschreitet. Ferner kann es den Ausbruch der Krankheit verhindern. Prophylaktisch injicirt immunisirt es Thiere mit Sicherheit, doch ist diese Immunität nur temporär und dauert je nach der Höhe der Dosis 2 bis

3 Wochen. Es genügt deshalb Menschen und Thieren nach dem verdächtigen Trauma eine geringe Dosis von dem Serum zu injiciren. Die Injectionen sind nach V. indicirt bei Personen mit verschiedenen Traumen, die durch ihren Sitz, Natur und die Umstände, unter denen sie stattgefunden haben, besonders für die Entwickelung des Tetanus günstig sind (Quetschwunden und Wunden, die mit Erde, Staub, Dünger etc. in Berührung gekommen sind). Endlich wird die Schutzimpfung mit Serum dort, wo der Tetanus neonatorum heimisch ist, Nutzen bringen.

Nach den seither veröffentlichten Beobachtungen lässt sich also noch kein sicheres Urtheil über die Wirkung des Tetanusheilserums abgeben. Es scheint, dass schwere Fälle nicht gerettet, dagegen mittelschwere und leichte vielleicht günstig beeinflusst werden.

Da die von Behring bis jetzt hergestellten Tetanusantitoxinlösungen auch bei Anwendung grosser Quantitäten zur Heilung schwerer und vorgeschrittener Fälle noch nicht ausreichen, so hat Behring das Tetanusheilserum zunächst noch nicht dem allgemeinen Gebrauch übergeben.

2) Diphtherie.

Behring und Wernicke machten in einer im Jahre 1892 in dem XII. Band der „Zeitschrift für Hygiene" erschienenen Arbeit genaue Mittheilungen über die Immunisirung und Heilung von Versuchsthieren bei der Diphtherie. Die dabei von den beiden Autoren erzielten Resultate waren damals schon so weit zum Abschluss gekommen, dass sie bereits an eine Verwerthung für den durch die Diphtherie bedrohten und für den diphtheriekranken Menschen denken konnten. In der That waren die in dieser Arbeit veröffentlichten Methoden für die Immunisirung von Thieren für die Zwecke der Heilserumgewinnung in allen principiellen Fragen abgeschlossen.

Nachdem die Autoren zuerst an kleinen Thieren, Meerschweinchen und Kaninchen, das Verfahren festgestellt hatten, mittelst dessen es gelingt, einen sehr hohen Grad von Diphtherieimmunität zu erzeugen, und nachdem sie im Blut der so immun gewordenen Thiere ein schnell und

sicher wirkendes Immunisirungs- und Heilmittel für die Diphtherie von Versuchsthieren nachgewiesen hatten, gelang es ihnen auch zum Zweck der Gewinnung grösserer Mengen dieses Mittels, grosse, von Natur für die Diphtherieinfection sehr empfängliche Thiere (Schafe) zu immunisiren.

Zunächst zeigte sich, dass die Hauptmenge der immunitätverleihenden Substanzen im ausgeschiedenen Serum gewonnen wird. Das volle Blut zeigte geringere Wirkung als gleiche Mengen des daraus gewonnenen Serums, und der getrocknete und hinterher mit kochsalzhaltigem Wasser verriebene Blutkuchen liess nur geringe immunisirende Leistungsfähigkeit erkennen.

Weiter fanden die Autoren, dass man zur Erreichung von Heileffecten grösserer Mengen von Serum bedurfte als für die Immunisirung, und zwar waren die zur erfolgreichen Behandlung von vorher diphtherieinficirten Meerschweinchen erforderlichen Serummengen um so grösser, je später nach der Infection die Behandlung eingeleitet wurde. „Bei solchen Infectionen, an welchen Meerschweinchen nach 3 bis 4 Tagen zu Grunde gehen, wurde sofort nach der Infection das $1^1/_2$ bis 2fache derjenigen Dosis zur glatten Heilung gebraucht, die zur einfachen Immunisirung gereicht hatte; acht Stunden nach der Infection mussten wir das 3fache nehmen und wenn wir erst nach 24—36 Stunden die Behandlung begonnen haben, so mussten wir — refracta dosi — bis zum 8fachen steigen.“ Wie wir sehen werden, sind die Verhältnisse für die Behandlung des diphtheriekranken Menschen dieselben.

Die Dauer der Immunität hielt bei Meerschweinchen mindestens einige Wochen an.

Die wissenschaftliche Grundlage der Immunisirungsmethode setzt sich nach der Angabe der Autoren aus folgenden integrirenden Theilen zusammen:

Zunächst werden diphtherieempfängliche Thiere immunisirt.

Von Zeit zu Zeit wird dann das Serum des Blutes der immunisirten Thiere auf seine immunisirende und heilende Leistungsfähigkeit untersucht.

„Finden wir schliesslich dieselbe so gross, dass wir

damit eklatante therapeutische Resultate bekommen können, dann suchen wir uns von den Eigenschaften und Fähigkeiten dieses Diphtheriemittels genauere Kenntniss zu schaffen.

Der Endzweck unserer Versuche bleibt immer der, das Mittel in solcher Menge und Wirksamkeit zu gewinnen, dass damit auch beim Menschen die Diphtherie behandelt werden kann."

Für die Zwecke der Konservirung versetzten die Autoren das Serum mit einem Zusatz von Karbolsäure bis zu einem Gehalt von 0.5 $^0/_0$, wodurch das Verderben des Serums durch Bacterienvegetationen verhindert wird.

Auf Grund ihrer zahlreichen überzeugenden Versuchsreihen hielten sich daher Behring und Wernicke dazu berechtigt, mit der Verwerthung des Diphtherieheilmittels auch beim Menschen zu beginnen.

„Wenn dann zunächst bei Versuchsthieren bestätigt wird, dass dieses Mittel in der That ein specifisches Diphtherieheilmittel ist, welches von der Blutbahn aus überall im Körper die krankmachenden Wirkungen der Diphtheriebacillen aufhebt, wenn dann weiter bestätigt wird, dass dasselbe für das behandelte Individuum unschädlich ist, dann haben wir zum Beweise jener Behauptung alles beigebracht, was billigerweise verlangt werden kann."

Wohl wenige Mittel sind auf Grund solcher zahlreicher gewissenhaft beobachteter Thierversuche für therapeutische Zwecke empfohlen worden als das Diphtherieheilserum.

Behring und Wernicke beobachteten die Heilung von Meerschweinchen, welche subkutan mit Diphtherie inficirt waren. Bei der Infection von Meerschweinchen mit lebenden Diphtheriebacillen oder mit Diphtheriegift ist je nach der Stärke der vergiftenden Dosis ein akuter, ein subakuter oder ein chronischer Verlauf des Krankheitsprocesses zu unterscheiden. Bei spätestens nach 48 Stunden eintretendem Tode sprechen wir von akutem Verlauf; die zwischen dem 3. und 5. Tage tödtlich endenden Fälle werden als subakute, bei noch späterem Eintritt des Todes als chronische bezeichnet.

In den subakuten Fällen findet sich 24 Stunden nach der Infection an der Injectionsstelle ein weiches Oedem, welches von Tag zu Tag jedoch immer mehr den Charakter des serösen Exsudates verliert und zuletzt als derbes fibrinöses Exsudat unter der Haut liegt. Die kranken Thiere zeigen deutliche Erscheinungen von Dyspnoe, welche von einem durch Probepunktion leicht nachweisbaren dünnflüssigen, wasserklaren Transsudat in den Pleurahöhlen herrührt. Die Allgemeinerscheinungen und das Oedem nehmen immer mehr zu, sodass sich die Thiere nach Verlauf von weiteren 24 Stunden nicht mehr aufrecht erhalten können und in diesem Zustand sterben. Bei der Section findet sich in der Umgebung der Injectionsstelle ein ausgebreitetes Oedem, die Nebennieren sind stark vergrössert und dunkelbraunroth, in den Pleurahöhlen finden sich endlich ziemliche Mengen einer klaren, serösen Flüssigkeit. Das Pleuraexsudat ist ebenso wie die Organe und das Blut des Thieres bei der Infection mit lebenden Bacillen steril, die Bacillen finden sich vielmehr nur an der Injectionsstelle.

Bei den chronischen Fällen bilden sich sehr starke Infiltrate unter der Haut, deren subkutanes Gewebe beim Einschneiden ein derbes fibrinöses Aussehen zeigt. Nach einer Woche stösst sich die Haut in der Ausdehnung des Exsudates nekrotisch ab, worauf die entstehende Ulceration völlig abheilt. Solche Thiere kommen entweder davon oder sie sterben oft noch nach vielen Wochen und bei der Section findet sich dann höchstens eine fettige Degeneration der inneren Organe.

In den akuten Fällen endlich sind irgend welche diagnosticirbaren Krankheitsprodukte nicht nachzuweisen. An der Injectionsstelle fehlt jede Exsudatbildung, nur kleinere Haemorrhagieen lassen sich regelmässig erkennen. Meist ist der Sectionsbefund auch völlig negativ.

Behring schildert den auffallenden Gegensatz im Verlauf des Krankheitsprocesses in folgender anschaulicher Weise:[1])

„Spritzt man beispielsweise zwei Meerschweinen von

[1] Infection und Desinfection, p. 177.

250 gr. Körpergewicht dem einen 0.04 ccm., dem andern 1.6 ccm Diphtheriegift Abends unter die Haut, dann sieht man am folgenden Morgen das Meerschwein mit der grossen Dosis in der Regel ohne alle Krankheitserscheinungen, sicherlich aber ohne nachweisbare Veränderungen an der Injectionsstelle; dagegen hat das mit der kleineren Dosis behandelte ein sehr deutliches Infiltrat und oft auch ein Senkungsödem nach der Bauchhaut; es sieht krank aus, und wer, ohne zu wissen, was mit den Thieren geschehen ist, eine Prognose stellen soll, muss sagen, das Meerschwein mit 1.6 ccm Gift giebt keinen Anlass zu irgend welchen Befürchtungen, das andere aber sieht recht bedenklich aus. Auch im weiteren Verlauf des Tages wird dieses Urtheil noch aufrecht erhalten werden müssen, aber wenn man am 3. Tage nach dem Schicksal der Thiere sich erkundigt, dann erfährt man, dass das scheinbar gesund gewesene todt ist, während das andere zwar immer noch bedenklich aussieht, aber eher etwas munterer geworden ist als zuvor; nur das Infiltrat hat zugenommen. Vom 4. Tage ab aber wird das Infiltrat kleiner und derber; nach 8 Tagen sieht man es von einer Demarkationslinie umzogen. Dann wird das demarkirte Stück in einen trocknen Schorf verwandelt, der nach ca. 14 Tagen abfällt und weitere 8 Tage später können wir das Thier als ganz geheilt und gesund wiederfinden; bloss die Haare fehlen zum Theil noch an der zuerst nekrotisch gewordenen, später abgestossenen und verheilten Hautstelle."

Behring hält es deshalb für ganz unumgänglich, dass man bei einem neu zu prüfenden Diphtheriegift oder bei einem Diphtheriegift, welches man der Einwirkung giftzerstörender Agentien ausgesetzt hat, ganz ohne Rücksicht auf etwaige allgemeine Krankheitserscheinungen oder gar auf lokalisirte Krankheitsprodukte das Urtheil über den Giftwerth ausschliesslich abhängig macht von der Schnelligkeit, mit welcher das Diphtheriegift den Tod eines Meerschweines herbeiführt.

Der Einfluss des Serums auf den Verlauf der subkutanen Infection ist nun folgender. Wird ein Meerschweinchen 24 Stunden nach der sicher tödtlichen Infection mit Serum behandelt, so wird der lokale Process

zum Stillstand gebracht. Das Infiltrat stösst sich ab und das Thier kommt langsam zur Genesung. In noch späteren Stadien der Erkrankung schützt meist eine Seruminjection nicht vor dem Tode, sondern sie schiebt denselben nur um einige Zeit hinaus. Im ersten Falle war die Antitoxin-Zufuhr noch im Stande, sowohl die lokalen Erscheinungen zu beeinflussen als das im Kreislauf befindliche Gift unschädlich zu machen und die noch nicht ergriffenen Zellen vor der Einwirkung des Giftes zu schützen. Im anderen Falle war dagegen von grossen Zellkomplexen schon so viel Gift aufgenommen, dass dieselben durch das nachträglich einverleibte Antitoxinserum nicht mehr beeinflusst werden konnten. Offenbar kann also das Diphtherieserum keine reparative Einwirkung auf bereits pathologisch veränderte Zellen ausüben, eine Thatsache, welche für die practische Anwendung des Heilserums von der grössten Bedeutung ist.

Das Serum wirkt nur giftzerstörend, aber nicht bacterientödtend. Injicirt man einem Meerschweinchen die tödtliche Dosis Diphtheriebacillen und behandelt das krank gewordene Thier mit einer zur Heilung ausreichenden Dosis Heilserum, so wird der lokale Process zum Stillstand gebracht und die Thiere bleiben gesund. Dabei erfolgt jedoch nicht Abtödtung der Diphtheriebacillen; denn diese leben vorerst an der Infectionsstelle weiter. Es sind sonach im Thierkörper durch die Einwirkung des Serum Veränderungen vor sich gegangen, welche es ermöglichen den lokalen Process abzugrenzen und welche zugleich das Thier gegen das Diphtheriegift unempfindlich machen.

Sehr deutlich ist die Beeinflussung des diphtherischen Processes durch das Heilserum an Versuchen zu beobachten, wie sie Roux und Martin zuerst anstellten. Die Verhältnisse waren dabei ähnliche, wie sie bei der menschlichen Diphtherie gegeben sind, indem sie bei Meerschweinchen oder Kaninchen eine echte Oberflächen-Diphtherie auf Schleimhäuten durch Impfung in die Scheide, am Ohre oder in die Luftröhre erzeugten. Eine diphtherische Erkrankung der Vagina des Meerschweinchens lässt sich dadurch nach der Angabe Loeffler's hervorrufen, dass man die Schleimhaut leicht verletzt und hierauf virulente Diphtheriebacillen

in die Wunde einimpft. Die Meerschweinchen gehen an dieser Infection nach einigen Tagen zu Grunde. Dagegen erfolgte bei den Versuchen von R. und M. bei genügenden Serumgaben ($^1/_{10000}$ — $^1/_{1000}$ des Körpergewichts) Heilung unter Abstossung der gebildeten Pseudomembranen.

Mit Serum vorbehandelte Thiere bekamen keine sichtbare diphtheritische Erkrankung, bei ungenügender Vorbehandlung mit Serum entstand die Krankheit später oder verlief leichter, die Thiere aber starben doch nach einigen Monaten. Viel geringer waren hingegen die Erfolge, wenn gleichzeitig mit den Diphtheriebacillen Streptococcen eingeimpft wurden. Dann gelang es nur schwer, der stürmisch auftretenden Krankheit Herr zu werden und wenn die Behandlung nicht schon in den ersten 6—8 Stunden nach der Mischinfection einsetzte, so erlagen die Thiere immer.

Aehnliche Resultate erhielt Funck, welcher konstatirte, dass bei gleichzeitiger Verimpfung von Streptococcen zur Heilung der Diphtherie beim Thier weit grössere Mengen von Serum nöthig sind als bei reinen Diphtherieinfectionen.

Gewinnung des Diphtherieheilserums.

Die grössten Schwierigkeiten bei der Herstellung des Diphtherieheilserums macht die primäre Immunisirung, die Grundimmunität, die Vorbehandlung der Thiere mit abgeschwächtem Bacteriengifte. C. Fraenkel benutzte hierzu 3 Wochen alte Bouillonkulturen, welche 1 Stunde lang auf 65—70^0 erhitzt worden waren. Behring[1] stellte eine Reihe von Immunisirungsmethoden zusammen, welche grösstentheils auf ihn zurückzuführen sind, nämlich:

1. Die Vorbehandlung von Meerschweinchen mit jodtrichloridbehandelten Diphtheriebouillonkulturen.
2. Die Vorbehandlung von Meerschweinchen mit Körpersäften diphtheriekranker und diphtherieverendeter Thiere.
3. Die Heilung diphtherieinficirter Meerschweinchen durch Localbehandlung mittelst verschiedener chemischer Agentien (Goldnatriumchlorid, Jodtrichlorid).

[1] Die Geschichte der Diphtherie, p. 152.

4. Die Vorbehandlung von Meerschweinchen und Kaninchen durch Wasserstoffsuperoxyd.

5. Die Vorbehandlung von Meerschweinchen mittelst einer combinirten Methode zum Zweck der Erreichung hoher Immunitätsgrade, bei welcher zuerst die Behandlung mit abgeschwächten Kulturen und dann mit allmählich gesteigerten virulenten Kulturen bezw. mit nicht abgeschwächtem Diphtheriegift vorgenommen wird.

6. Die Vorbehandlung von Kaninchen durch subkutane Impfung mit einem erhitzten diphtheriegifthaltigen Kalkniederschlag.

7. Die Vorbehandlung von Hunden mit steigenden Dosen eines nicht abgeschwächten Diphtheriegiftes und mit nicht abgeschwächten Diphtheriebouillonkulturen.

8. Die Fütterung von Meerschweinchen, Kaninchen und Hunden mit Diphtheriegift.

Die sub 5, 6 und 8 genannten Methoden wurden von Behring gemeinschaftlich mit Wernicke gefunden, die sub 7 von Wernicke allein, und unabhängig von ihm auch von Aronson.

Da die Abschwächung des Diphtheriegiftes durch Erhitzen oder chemische Mittel nichts weiter als eine partielle Giftzerstörung bedeutet, so kam Behring bald zu der Überzeugung, dass die gleiche Wirkung auch durch entsprechende Verdünnung der Giftlösung erreicht werden kann. Wer dann für eine bestimmte Thierart die richtige Anfangsdosis herausbekommen hat, dem ist das Geheimniss einer gefahrlosen und glücklichen Immunisirung erschlossen, „der braucht dann bloss noch systematisch in bestimmten Intervallen die Dosirung zu steigern, um schliesslich zu den höchsten Immunitätsgraden zu gelangen“.

Aronson gab noch andere Methoden an, so die Verwendung von Kulturen, die durch Formaldehyddämpfe abgeschwächt waren, ferner die Injection steigender Mengen von älteren Bouillonculturen, welche 1 Stunde auf 70^0, dann von solchen, die ebensolange auf 61—62^0 erwärmt waren.

Roux und Martin benutzen zu ihren Immunisirungsversuchen Diphtheriegift, welches mit Jodjodkaliumlösung versetzt ist.

Nachdem durch eine dieser Methoden ein gewisser Immunitätsgrad erreicht ist, wird dann vollwirksames Diphtheriegift in steigenden Dosen angewandt. Von der Wirksamkeit des Diphtheriegiftes hängt in erster Linie die Gewinnung eines hochwerthigen Serums ab. Behring lässt die Diphtheriebacillen im Brütschrank einige Wochen stehen und giebt dann Carbolsäure bis zu 1 Proc. zu, wodurch die Bacterien abgetödtet werden. Roux gewinnt das Gift durch Filtration virulenter Kulturen, die 3—4 Wochen in einem Kölbchen mit niedriger Schicht alkalischer Peptonbouillon unter einem Strome feuchter Luft bei 37° gezüchtet worden waren. Wird das Diphtheriegift im Dunkeln und kühl aufbewahrt, so behält es lange seine Wirksamkeit, besonders noch, wenn es in einem bis oben gefüllten und mit luftdichtem Verschluss versehenen Gefäss und mit einem antiparasitären Mittel versetzt aufbewahrt wird.

Wie schon erwähnt, treten nach jeder Gifteinverleibung bei dem zu immunisirenden Thiere bestimmte Reactionen auf, welche sich in Allgemeinerscheinungen (Temperatursteigerung) und lokalen Veränderungen an der Injectionsstelle (Infiltrationen) äussern. Je nach der Empfänglichkeit des Thieres und nach der Menge des Giftes richtet sich dann der Verlauf der Reaktion. Die Thiere müssen dabei sorgfältig beobachtet und besonders auch gewogen werden; sobald sich eine dauernde Abnahme des Körpergewichtes zeigt, sind die Injectionen zu unterbrechen. Es empfiehlt sich, bei der Immunisirung langsam vorzugehen und vor Allem bei der Steigerung der Giftdosen keine zu grossen Sprünge zu machen. Es ist deshalb auch nothwendig, grosse Giftmengen, „Normalgiftlösungen", zur Verfügung zu haben und bei einem Wechsel das neu in Gebrauch zu ziehende Gift mit dem alten ganz genau gleichwerthig zu machen.

Die Wahl eines geeigneten Thieres ist für die Gewinnung eines wirksamen Serums nächstdem von grosser Bedeutung. Die Skala der Giftempfindlichkeit ist nach Behring bei den daraufhin untersuchten Thieren, wenn

man mit den am meisten giftempfindlichen beginnt, folgende: 1) Ziegen, 2) Pferde, 3) Kühe, 4) Schafe, 5) Kaninchen, 6) Meerschweine, 7) Hunde, 8) Ratten, 9) Mäuse.

Im Allgemeinen ist ein gewisser Parallelismus in der Diphtheriegiftempfindlichkeit und in der Disposition zur Erkrankung nach Infection mit lebenden Diphtheriebacillen vorhanden, doch trifft das keineswegs für alle Fälle zu. Kaninchen sind z. B. viel weniger disponirt als Meerschweine auf lebende Diphtheriekultur zu reagiren, während das Diphtheriegift stärker auf sie einwirkt als auf Meerschweine.

Wie schon erwähnt, wurden von grösseren Thieren, welche natürlich nur für die practische Gewinnung von Heilserum in Betracht kommen, zunächst Hunde, Hammel, Ziegen, Kühe und Schafe benützt. Gelegentlich der Gewinnung von Antitoxinen aus der Milch von Kühen und Ziegen stellte sich heraus, dass trächtige Thiere und solche, die erst kürzlich geworfen hatten, eine geringere Widerstandsfähigkeit gegen das Diphtheriegift besassen. Dasselbe konnte Behring für gravide Meerschweinchen konstatiren.

Jetzt werden fast ausschliesslich für die Gewinnung von Heilserum Pferde benützt. Das Pferd hat vor anderen Thieren grosse Vortheile; es lässt sich am leichtesten immunisiren, da es das Toxin viel besser verträgt. Ferner ist es ausserordentlich leicht aus der Jugularis des Pferdes, so oft man will, grosse Mengen Blut in ganz reinem Zustande zu bekommen, aus dem sich ein ganz klares Serum absondert. Roux verfügt über Pferde, aus deren Jugularis mehr als 20mal mittelst eines dicken Troikarts Blut entzogen wurde, und bei denen das Gefäss ebenso zart und durchgängig wie am ersten Tage geblieben ist. Endlich ist das Pferdeserum selbst in sehr erheblichen Dosen für Thiere und Menschen unschädlich. Unter die Haut eingespritzt, wird es, ohne irgend welche lokale Reaction hervorzurufen, sofort resorbirt.

Für Konservirungszwecke wird dem Serum entweder 0.5 Proc. Carbolsäure (Höchst) oder 0.4 Proc. Trikresol (Schering) zugesetzt. Roux konservirt sein Diphtherieserum durch Zusatz eines Stückchens Camphers.

Bestimmung des Immunisirungswerthes.

Von der grössten Bedeutung für die Verwendbarkeit in der Praxis ist die genaue Bestimmung des Immunisirungswerthes eines Serums.

Man benützt hierzu jetzt allgemein in Deutschland die von Ehrlich, Kossel und Wassermann ausgearbeitete Bestimmungsmethode. Von einem Gift wird die 10fache Menge der tödtlichen Minimaldosis mit dem zu untersuchenden Serum in verschiedenen Abstufungen im Reagenzglase gemischt, die Mischung mittelst physiologischer Kochsalzlösung auf 4 ccm gebracht und hierauf Meerschweinchen subkutan injicirt. Bei der Mischung beider Substanzen im Reagenzglase und nachheriger Injection des Gemisches ist eine stets gleichmässige Einwirkung beider Körper gewährleistet, während es bei der getrennten Injection von Serum und Gift mehr Serum zur Neutralisirung bedarf.

Um die Verständigung über den Werth eines Serums zu erleichtern, führten Behring und Ehrlich ein bestimmtes Maass ein, welches natürlich wie jedes andere willkürlich ist. Sie bezeichnen als Normalserum ein solches, von dem 0.1 ccm genügt, um die 10fach tödtliche Giftdosis vollständig unschädlich zu machen; 1 ccm dieses Normalserums enthält eine Immunisirungseinheit. Mithin enthält 1 ccm eines Serums, von dem schon 0.01 ccm zur völligen Giftzerstörung genügt, 10 Immunisirungseinheiten oder das Serum ist ein 10faches Normalserum; genügen schon 0.001 ccm, so hat es 100 Immunisirungseinheiten u. s. f.

Als Beispiel einer solchen Werthbestimmung eines Serums sei folgendes erwähnt:

5 Meerschweinchen von annähernd 250 gr erhalten folgende Gemische injicirt:

Meerschw.	I	0.4 Gift		+ 0.0007	Antitoxin
,,	II	,,	,,	+ 0.0008	,,
,,	III	,,	,,	+ 0.00085	,,
,,	IV	,,	,,	+ 0.0009	,,
,,	V	,,	,,	+ 0.001	,,

Nach 2 × 24 Stunden ist Meerschweinchen I gestorben.

Nr. II zeigt eine starke Infiltration, welche allmählich von der Impfstelle weiter fortschreitet; geht nach 8 Tagen ein. Typischer Sectionsbefund: Infiltration der Impfstelle, Pleuratranssudat und Vergrösserung der Nebennieren.

Nr. III zeigt ebenfalls ein starkes Infiltrat, welches nach einiger Zeit nekrotisch abgestossen wird; das Thier kommt davon, doch magert es stark ab.

Nr. IV zeigt eine lokale Infiltration an der Injectionsstelle. Geringe Abnahme des Körpergewichts.

Nr. V bleibt ohne jede Krankheitserscheinungen, „das Thier bleibt glatt." Keine Abnahme des Gewichts.

Daraus geht hervor, dass das Serum mindestens 100 Immunisirungseinheiten und, da 0.0009 ccm zur völligen Giftneutralisirung nicht genügten, sicher weniger als 111 Immunisirungseinheiten[1] besitzt.

Von principieller Bedeutung für die Prüfung des Wirkungswerthes eines Serums ist es, dass fertiges Diphtheriegift und nicht etwa lebensfähige Diphtheriebacillen zur Verwendung gelangen. Gegen Intoxication verhält sich nämlich die Wirkung eines bestimmten Serums quantitativ ganz anders als gegen Infection. Zum Schutze gegen die Infection mit der tödtlichen Minimaldosis einer Kultur genügen stets geringere Mengen des Serums als gegen die Intoxication mit der tödtlichen Minimaldosis bereits fertigen Giftes. Ausserdem ist aber die Dosirung des Giftes eine wesentlich einfachere und exactere als die der vielfachen Schwankungen ausgesetzten Bouillonkulturen.

Die quantitative Bestimmung der Wirksamkeit eines Serums nach Roux und Martin beruht zwar auf ähnlichen Prinzipien wie die Behring-Ehrlich'sche, geht aber von einer anderen Rechnung aus. Ferner benützen diese Forscher kein Diphtheriegift, sondern lebende Kulturen, deren Virulenz vorher genau bestimmt ist. Roux und Martin nehmen diejenige Zahl als Werth ihres Serums an, die reciprok zum Körpergewicht diejenige Menge Serum an-

[1] Wenn 0.1 ccm Serum (= 1 I.-E.) ein Meerschweinchen vollständig schützt, so ist die Stärke eines Serums, von dem schon 0.0009 genügt $= \frac{0.1}{0.0009} = \frac{1001}{9} = 111.22$ I.-E.

gibt, welche genügt, um Meerschweinchen vor einer sonst in 30 Stunden tödtenden Dosis zu schützen. Ein Serum von dem Immunisirungswerth 50000 hat also eine solche Wirksamkeit, dass es genügt, einem Meerschweinchen ein dem 50000. Theil seines Gewichts gleichkommendes Quantum zu injiciren, damit dasselbe, ohne zu erkranken, eine Giftdosis ertragen kann, die es ohne die Serumbehandlung in weniger als 30 Stunden getödtet hätte.

Als Beispiel einer Werthbestimmung nach der französischen Methode sei folgende Versuchsreihe nach Janowski angeführt:

Meerschw.	I	420 gr	bekommt	17 ccm	Serum	1:1000 d.i. $^1/_{25\,000}$ s. G.
„	II	400 gr	„	8 ccm	„	1:1000 d.i. $^1/_{50\,000}$ s. G.
„	III	480 gr	„	6 ccm	„	1:1000 d.i. $^1/_{80\,000}$ s. G.
„	IV	500 gr	„	5 ccm	„	1:1000 d.i. $^1/_{100\,000}$ s. G.

Allen 4 Meerschweinchen werden 24 Stunden nach der Injection obiger Heilserumlösungen je die sicher tödtliche Dosis (1 ccm) einer 24 Stunden alten Diphtheriebouillonkultur eingeimpft.

Nr. I und II bleibt ganz gesund.

Nr. III bekommt eine knötchengrosse Schwellung an der Injectionsstelle und ist 3 Tage lang krank.

Nr. IV zeigt am 3. Tag nach der Injection eine Geschwulst und stirbt am 12. Tag.

Demnach ist die Stärke des Serums = 50000. Nach Spronck lässt sich die Zahl der Immunisirungseinheiten eines Serums, welches nach der Roux'schen Methode bestimmt ist, nach der Formel berechnen: $B = \frac{R}{500}$, wobei B die Zahl der Einheiten nach Behring-Ehrlich und R die nach der französischen Methode gefundene Zahl bedeutet. In unserem Falle wäre also $B = \frac{50000}{500} = 100$.

Wie wir sehen, gleicht die französische Methode der ursprünglich von Behring bei Tetanus angewandten. Sie hat vor dem Behring-Ehrlich'schen Verfahren den Vortheil, dass dabei das Körpergewicht der Thiere wesentliche Berücksichtigung findet und dass man nicht ausschliesslich auf Thiere von 250—300 gr angewiesen ist. Ferner unter-

scheidet sich die französische von der deutschen Methode dadurch, dass hier die Einwirkung von Gift und Gegengift im Reagenzglase ausserhalb des Organismus vor sich geht, während dies bei der französischen im Organismus geschieht.

Staatliche Kontrole des Diphtherieheilserums.

Da für die therapeutische Anwendung des Heilserums beim Menschen ziemlich grosse Mengen Immunisirungseinheiten (meist 600—1000) nothwendig sind, so würden von einem Serum, welches nur wenige Immunisirungseinheiten (vielleicht 50) besitzt, unverhältnissmässig grosse Mengen injicirt werden müssen. Es wurde deshalb schon gleich nach der Ausgabe des Diphtherieheilserums in den Handel von Seiten der Behörden die Nothwendigkeit einer Minimalforderung von Immunisirungseinheiten betont, nämlich die, dass das Diphtherieheilserum in 1 ccm mindestens 100 I.-E. besitzen solle.

Um das Publikum vor minderwerthigen Präparaten zu schützen, wurde deshalb in Verbindung mit dem preussischen Institut für Infectionskrankheiten zu Berlin eine staatliche Kontrolstation zur Prüfung des Diphtherieheilserums eingerichtet. Durch einen Erlass des preussischen Kultusministers vom 25. Februar 1895 wurde dann bestimmt, dass von einem bestimmten Termin (1. April) ab nur noch mit dem staatlichen Prüfungszeugniss versehenes Serum in den Apotheken feilgehalten werden darf. Die nichtpreussischen Bundesstaaten erliessen ähnliche Bestimmungen.

Die staatliche Kontrolstation, welche seit 20. Februar 1895 im Gange ist, erstreckt sich auf die fertigen Präparate, wie sie dem Handel übergeben werden. Neben der schon erwähnten Prüfung des Wirkungswerthes hat dieselbe vor allem auch darauf zu achten, dass das Serum keine schädlichen Stoffe enthält. Der Thierkörper, aus welchem dus Serum stammt, kann unter Umständen der Träger von Infectionsstoffen sein und diese können ins Blut und ins Serum übergehen. Ausserdem kann das Serum als eine eiweisshaltige Flüssigkeit bei ungeeigneter Behandlung und Aufbewahrung leicht in Zersetzung übergehen, wenn aus der Luft oder irgend woher lebende Keime hineingelangen.

Durch den Zusatz der konservirenden Flüssigkeiten (Carbolsäure, Trikresol) werden allerdings auch beim Hineingelangen von Luftkeimen diese ganz sicher unschädlich gemacht. Behring wies das für sein Serum nach, indem er verschiedene Microorganismen, u. a. auch die Erreger von Wundkrankheiten, absichtlich in eine Probe des zum Verkauf bestimmten Serums hineinbrachte und das Serum dann in offenen Fläschchen in den Brütschrank stellte. „Es fand danach nicht bloss keine Keimvermehrung statt, sondern nach weniger als 24 Stunden waren sämmtliche Keime abgetödtet. Dadurch wird es erklärlich, dass trotz der grösseren Flüssigkeitsmengen, die zur Einspritzung benutzt werden, die Chancen für eine accidentelle Entzündung der Injectionsstelle sogar geringer sind als bei den sonst in der Medicin gebräuchlichen Einspritzungen unter die Haut, z. B. bei den Morphiuminjectionen.“

Auch die etwa aus dem Thierkörper stammenden lebenden Infectionsstoffe werden sicher durch den Gehalt des Serums an konservirenden Zusätzen unschädlich gemacht. Ueberdies wird von vornherein durch eine sorgfältige thierärztliche Kontrole jedes kranke Thier von der Verwendung für practische Zwecke eliminirt.

Endlich hat noch die staatliche Kontrole darauf zu achten, dass das dem Serum zugesetzte Antisepticum nicht in schädlicher Menge in ihm enthalten ist.

Erst wenn ein Serum als allen diesen Forderungen genügend anerkannt ist, wird es von der Kontrolstation für den Handel freigegeben.

In der Kontrolstation werden von jeder Serumprobe Fläschchen zurückbehalten, die von Zeit zu Zeit auf ihre Wirksamkeit geprüft werden. Das Heilserum hält ja seinen Werth mindestens viele Monate unverändert, wenn es vor Licht geschützt und an einem kühlen Ort aufbewahrt wird. Sobald jedoch eine beträchtliche Abnahme der Wirksamkeit an der Kontrolstation bemerkt wird, werden sämmtliche noch im Verkehr befindlichen Fläschchen derselben Probe, welche zu diesem Zweck mit einer bestimmten Nummer („Operationsnummer“) versehen sind, eingezogen.

Das Diphtherieheilserum wird in Deutschland zur Zeit

von 3 Fabriken (Höchst, Schering, Laboratorium Pasteur Stuttgart) in den Handel gebracht.

Das Höchster Präparat kommt in vier verschiedenen Dosen zum Verkauf.

Nr. 0 (gelbes Etikett) enthält 200 Immunisirungseinheiten. (Preis 75 Pfg.); hauptsächlich für Immunisirungszwecke.

Nr. I (grünes Etikett) enthält 600 I.-E. Einfache Heildosis. Diese Dosis genügt für alle Fälle, bei welchen alsbald nach Ausbruch der ersten Krankheitssymptome die Behandlung mit Heilserum begonnen wird. (Preis 2 M.).

Nr. II (weisses Etikett) enthält 1000 I.-E. Doppelte Heildosis. (Preis 3 M. 50 Pfg.). Sie genügt für die meisten Diphtheriefälle, welche bis zum Beginn des dritten Krankheitstages in Behandlung kommen.

Nr. III (rothes Etikett) enthält 1500 I.-E. (Preis 5 M. 25 Pfg.). Für sehr schwere und fortgeschrittene Fälle.

Die Schering'sche Fabrik bringt das unter Leitung von Dr. Aronson hergestellte „Diphtherie-Antitoxin zu Heilzwecken" in 2 Sorten in den Handel und zwar:

5 ccm (einfache Heildosis), genügt für den Beginn der Behandlung. (Preis 1 M. 75 Pfg.).

10 ccm (doppelte Heildosis) bei schweren Fällen, sowie wenn die Erkrankung bereits fortgeschritten ist. (Preis 3 M. 50 Pfg.).

Bei sehr schweren Fällen ist eine 3—4fache Heildosis (15—20 ccm) nöthig.

Das Laboratorium Pasteur in Stuttgart gibt nur ein Präparat mit dem Immunisirungswerth von 50000 und zwar zu dem Preis von 4 M. 50 Pfg. für die Dose von 10 ccm zum Verkauf. Nach der Gebrauchsanweisung genügen für Immunisirungszwecke 5 ccm. Zur Heilung bedarf es je nach dem Alter des Kranken und der Schwere des Falles 5—10 ccm. In sehr schweren Fällen sind 30 ccm und noch mehr nöthig.

Die Injection des Serums wird am besten mit einer Koch'schen Ballonspritze ausgeführt; dieselbe ist nach meiner Erfahrung sowohl für Laboratoriumszwecke als am Krankenbett viel bequemer und einfacher zu handhaben, wenn das Glasstück im stumpfen Winkel abgebogen ist. Am besten

lässt man dasselbe etwa in der Mitte abbiegen, wodurch dann das Eingiessen des Serums oder sonstiger Flüssigkeiten sich viel leichter ausführen lässt. Uebrigens hat auch Widerhofer[1]) eine ähnliche Form der Spritze empfohlen. Die gewöhnliche Koch'sche Spritze, an welche sich viele practische Aerzte nicht gewöhnen können, scheint dadurch etwas handlicher zu werden. Die Injectionen müssen natürlich unter allen antiseptischen Kautelen erfolgen. Als Injectionsstellen sind solche Körperstellen zu empfehlen, an welchen die Haut sich in weiter Falte abheben lässt. Eine Massage nach der Injection ist überflüssig.

Bisherige Erfahrungen über das Diphtherieheilserum.

Es kann natürlich nicht Aufgabe dieser kurzen Uebersicht sein, eingehend die seitherigen Erfahrungen über das Diphtherieserum am Menschen auseinander zu setzen und es sei deshalb auf die grösseren Arbeiten von Kossel, Baginsky, Heubner, Roux u. a. hingewiesen. Hier kann nur kurz eine Uebersicht über die seither publicirten Veröffentlichungen gegeben werden.

Die Unschädlichkeit des Diphtherieserums.

Nach den übereinstimmenden Angaben aller Beobachter wurden ernstliche schädliche Nebenwirkungen bis jetzt nicht beobachtet. Wenn wir die grosse Anzahl der bis jetzt ausgeführten Injectionen bedenken, bei denen noch kein einziger wirklich sicher nachgewiesener schwerer Schaden beobachtet wurde, so dürfte damit die Unschädlichkeit des Mittels wie nicht leicht bei einem anderen dargethan sein. Unbedeutende Nebenerscheinungen wie Urtikaria, Erytheme, Infiltrationen an der Injectionsstelle werden allerdings häufig beobachtet. Doch sind diese unangenehmen Nebenwirkungen, wie jetzt wohl sicher festgestellt sein dürfte, keineswegs dem Gehalt des Serums an Antitoxinen, sondern dem Serum als solchem zuzuschreiben. Dieselben Exantheme

[1] Deutsche med. Wochenschrift 1892. 5 Nr.

wurden auch bei der Injection von normalem Serum bei Syphilis (vgl. S. 119) von Kollmann beobachtet. Auch die wiederholt beobachteten Glieder- und Gelenkschmerzen sind nur vorübergehender Natur. Ob das Serum auf eine bestehende Albuminurie günstigen oder ungünstigen Einfluss hat oder ob dasselbe gar, wie von verschiedenen Seiten behauptet wird, Albuminurie hervorzurufen im Stande ist, lässt sich nach dem jetzigen Stande der Frage noch nicht sicher entscheiden.

Untersuchungen an Thieren über die Einwirkung des Serums auf die Nieren ergaben bis jetzt verschiedene Resultate. v. Kahlden machte bei einer Reihe von Meerschweinchen und Kaninchen Injectionen mit dem Höchster Serum Nr. I. Die Thiere wurden theils nach einmaliger, theils nach mehrmaliger Injection getödtet. Die grösste Menge, die zur Verwendung kam, waren 16 ccm bei einem 1350 gr schweren Kaninchen, die in Dosen zu je 4 ccm innerhalb 4 Tagen injicirt wurden, und bei einem Meerschweinchen in derselben Zeit 12 ccm in Dosen zu je 3 ccm. Die microscopische Untersuchung ergab völliges Intactsein der Nieren.

Treupel berichtete auf dem XIII. Congress für innere Medicin über Thierversuche an Kaninchen und Hunden, welchen Behring'sches Heilserum, und zwar je 200, 600, 1000, 1500 Immunisirungseinheiten subkutan eingespritzt wurden. Das Allgemeinbefinden und die Temperatur wurde nicht beeinflusst, wohl aber kam es zu vorübergehenden Albuminurieen. Eine pathologische Schädigung der Nierenepithelien ist jedoch nach Treupel deshalb nicht wahrscheinlich, da microscopische Formbestandtheile (Cylinder, Blutkörperchen, Nierenepithelien) bis jetzt nicht konstatirt werden konnten. Auch Albumosen resp. Pepton wurden öfters im Harn nachgewiesen, ein Befund, den auch Heckel am Menschen nach Seruminjectionen zu Immunisirungszwecken konstatiren konnte. Doch hält Heckel wohl mit Recht diese Peptonurie nicht für eine pathologische, sondern für eine physiologische.

Es ist überhaupt fraglich, ob eine solche Peptonurie für das Heilserum specifisch oder überhaupt eine Folge der Einverleibung des Blutserums ist. Ich konnte wenigstens

nach Injection von 5 ccm mit 0,5 proc. Carbolsäure versetztem normalen Pferdeserum bei einem Kaninchen von ca. 1200 gr ebenfalls Spuren von Pepton nachweisen.

Siegert beobachtete bei der subkutanen Injection von Behring'schem Heilserum bei gesunden Hunden oder Kaninchen ebenfalls Albuminurie, begleitet von einer Verminderung der specifischen Harnmenge und Erhöhung des specifischen Gewichts.

Karlinski injicirte sich selbst verschiedene Male je 10 ccm von Behring'schem Serum I und II, um eine etwaige Beeinflussung des Stoffwechsels im gesunden Organismus zu konstatiren. Vor und nach den Injectionen wurde täglich die Menge und das specifische Gewicht des Harns, die Menge des ausgeschiedenen Harnstoffes, der Harnsäure und des Kreatinins bestimmt, wobei sich ergab, dass sich die Zahlen vollständig innerhalb der früher gefundenen Grenzen bewegten, es konnte weder Eiweiss noch Zucker nachgewiesen werden. Vom 3. Tage ab wurde eine allmähliche, vollkommen sich innerhalb der normalen Grenzen bewegende Steigerung beobachtet, die am 5. und 6. Tage wieder zurückging. Dieselbe Steigerung war jedoch auch nach Injection von sterilem Ziegenblutserum zu konstatiren.

Die Erfolge des Diphtherieserums.

Während die Unschädlichkeit des Serums von fast allen Seiten anerkannt ist, sind über den Nutzen des Serums die Ansichten getheilt. Wir können denselben rein statistisch nach der Beeinflussung der Mortalität und dann nach den klinischen Beobachtungen über den Verlauf der Erkrankung beurtheilen.

A. Einfluss auf die Mortalitätsziffer.

Wenn wir die seither veröffentlichten grösseren Statistiken überblicken, so lässt sich eine deutliche Abnahme der Mortalität nicht verkennen. Die erste von Ehrlich, Wassermann und Kossel veröffentlichte Statistik umfasst 233 Kinder mit 23 % Mortalität, die von

Katz und Aronson 255 mit 12.1 %. Eine von Roux-Martin-Chaillon publicirte Statistik umfasst 448 Kinder mit 24.5 % Todesfällen.

Monti stellte sämmtliche bis Februar 1895 bekannt gewordenen mit Serum behandelten Fälle (im Ganzen 3888) zusammen, wobei die Mortalität nur 18.4 % betrug und zwar folgendermassen vertheilt:

	Kranke	Todesfälle	Procent
In Berlin	1109	193	17.4
„ Deutschland . . .	242	36	14.8
„ Wien	237	54	22.8
„ Oesterreich-Ungarn	516	77	14.9
„ Italien	90	13	14.4
„ Frankreich . . .	490	64	13
„ Holland	14	1	7
„ England	1190	278	23.3

Diese Fälle wurden von zusammen 44 Aerzten beobachtet, davon betrug bei 29 Beobachtern die Mortalität unter 20 %, bei 10 zwischen 20 und 30 % und nur bei 3 zwischen 30 und 40 %.

Eine von Heubner publicirte Zusammenstellung der aus den grösseren Krankenhäusern bis Ende Januar 1895 erschienenen Veröffentlichungen ergibt bei 3036 Behandelten eine Mortalität von 20.6 %.

Baginsky hatte bei 525 Kranken eine Sterblichkeitsziffer von 83 = 15.6 %.

Die im K. Gesundheitsamte bearbeiteten Ergebnisse der Sammelforschung über das Diphtherieheilserum aus den grösseren Krankenanstalten Deutschlands ergab bei 2228 Behandelten eine Mortalität von 17.3 %, während dieselbe sonst in den Krankenanstalten durchschnittlich 50 % beträgt.

Endlich ist noch die von der Deutschen medicinischen Wochenschrift veranstaltete Diphtheriesammelforschung [1]) zu erwähnen, welche im Ganzen 10 312 Fälle umfasst. Davon waren 5833 mit, 4479 ohne Serum behandelt; bei ersteren betrug die Sterblichkeit nur 9.6 %, bei letzteren 14.7 %.

Gegen die Berechtigung, aus solchen niedrigen Mortalitätsziffern einen Schluss auf die Wirkung des Serums zu ziehen, wurde von Gottstein der Einwand erhoben, dass

[1] Deutsche med. Wochenschrift. 1895. Nr. 32.

die günstigere Mortalität lediglich auf Rechnung der grösseren Mengen leichter Fälle, welche nur wegen der Seruminjection in das Krankenhaus geschickt wurden, zu setzen sei. Ein sicherer Beweis für oder gegen die Richtigkeit dieser Annahme wird sich nach Ablauf einer gewissen Zeit durch Vergleich der absoluten Zahl des Zugangs und der Mortalität bei den einzelnen Krankenanstalten leicht erbringen lassen. In der That muss man zugeben, dass erst eine Sammelforschung, die sich über möglichst viele Orte und Fälle und über eine grössere Zeitepoche erstreckt, eine einigermassen sichere Beurtheilung des Wirkungswerthes des Serums zulässt.

Ein gewisses Urtheil über das Material einer Statistik lässt sich gewinnen aus der Zahl der Kinder unter zwei Jahren, aus der Zahl der mit den Erscheinungen von Kehlkopfstenose Zugegangenen und der Tracheotomirten bezw. Intubirten und endlich aus dem Charakter der Fälle. Eine genaue Eintheilung der Fälle nach ihrer Schwere bietet allerdings viele Schwierigkeiten. Heubner wählt hierzu die auf ärztlicher Erfahrung beruhende Prognose der Fälle.

Körte unterscheidet schwere Fälle mit starken Allgemeinerscheinungen, mittelschwere mit zwar starken lokalen Erkrankungen jedoch ohne Zeichen schwerer Allgemeininfection und leichte.

Escherich theilt die Rachendiphtherie in ein lokale, progrediente und septische Form ein. Die erstere ist charakterisirt durch Lokalisation der diphtheritischen Erkrankung auf Rachen und die angrenzenden Parthieen. Bei der progredienten Form ist der Respirationstract ergriffen, sie umfasst alle Fälle, bei denen es zu länger dauernder Aphonie, verbunden mit bellendem Husten und stenotischen Erscheinungen gekommen ist. Die septische Form ist charakterisirt durch die Kombination von abnormen Zersetzungs- und Fäulnissvorgängen in den diphtherisch belegten Rachen, verbunden mit schweren Allgemeinerscheinungen.

Natürlich hat jede Gruppirung der Fälle nach ihrem klinischen Werth, wie überhaupt jede Eintheilung von Krankheitsformen, etwas Künstliches und Gezwungenes, da die eine Form leicht in eine andere übergehen kann. Der

subjectiven Beurtheilung ist hierbei sehr viel Spielraum gelassen. Immerhin gestattet diese Eintheilung einigermassen eine Beurtheilung des Materials.

Bei der Sammelforschung des K. Gesundheitsamtes waren von den 2228 Fällen

leichte	749 (33.6 %),	davon genasen	743 = 99.2 %
mittlere	336 (15.1 %),	„ „	322 = 95.8 %
schwere	1076 (48.3 %),	„ „	722 = 67.1 %
ohne Angabe	67 (3 %),	„ „	53 = 79 %.

Die Zahl der schweren Fälle betrug also fast die Hälfte der Gesammtzahl, sodass die günstige Mortalitätsziffer der ganzen Statistik (17.3 %) sicher nicht allein durch die leichten Fälle bedingt war. Auch die Sterblichkeitsziffer der schweren Fälle (32.9 %) war immer noch wesentlich niedriger als der sonst in den Krankenanstalten ohne Serumbehandlung beobachtete durchschnittliche Procentsatz.

Sehr wichtig ist eine Sonderung der Fälle nach den Krankheitstagen. Nach den Resultaten der Thierexperimente war es schon ausserordentlich wahrscheinlich, dass je nach dem Stadium der Erkrankung der Nutzeffect der Seruminjection ein verschiedener sein müsse. Die Erfahrungen beim Menschen ergaben dieselbe Thatsache. Die specifische Wirkung des Heilserums wird um so sicherer, schneller und mit um so kleineren Heilserumquantitäten erreicht, je frühzeitiger die Diphtheriebehandlung eintritt. Behring sprach nach seinen Erfahrungen die Ueberzeugung aus, „dass von 100 Kranken, die im Laufe der ersten 48 Stunden nach der Erkrankung die einfache Heildosis eingespritzt erhalten, keine 5 Kranke mehr an Diphtherie sterben werden.“

Sehr beweisend hiefür ist eine von H. Kossel im XVII. Band der „Zeitschrift für Hygiene“ veröffentlichte Statistik.

Krankheitstag	Behandelt	Geheilt	Gestorben	Heilung in %
I	7	7	0	100
II	71	69	2	97
III	30	26	4	87
IV	39	30	9	77
V	25	15	10	60
VI	17	9	8	47
VII—XIV	41	21	20	51
Unbekannt	3	2	1	—
	233	179	54	77

Dazu bemerkt Kossel: „Die ersten beiden Tage weisen bei einer grossen Zahl Heilungsziffern auf, wie sie bei Diphtherie noch nicht erreicht sein dürften". „Das Ergebniss ist um so glänzender als für die Bestimmung des Krankheitstages allein die Angaben der Eltern massgebend gewesen sind und es ist wohl anzunehmen, dass der wirkliche Krankheitsanfang in manchen Fällen noch früher zu datiren gewesen wäre. Besonders dürfte dies bei den Tracheotomirten der Fall sein, da die Rachenaffection, welche in den meisten Fällen der Larynxdiphtherie vorangeht, oft von den Eltern übersehen wird."

Baginsky hatte bei den am 1. Tag mit Serum behandelten Fällen 2.7 % Mortalität, am 2. Tage 10.45 %, am 3. 14.13 % und am 4. 23.07 %.

Bei der Sammelforschung des Gesundheitsamtes war die Mortalität der

am 1.	Erkrankungstage	injicirten	Fälle	6.9 %
„ 2.	„	„	„	7.4 %
„ 3.	„	„	„	15.5 %
„ 4.	„	„	„	18.1 %
„ 5.	„	„	„	35.4 %

Da für die Bestimmung des Anfanges der Erkrankung auch hier naturgemäss nur die Angaben der Angehörigen massgebend waren, so ist es höchst wahrscheinlich, dass der Beginn der Krankheit noch früher zu datiren ist.

Die Krankenanstalten haben viel weniger Gelegenheit zu einer Frühbehandlung als die practischen Aerzte und Soltmann glaubt, dass eine Injection in den ersten drei Tagen ein pium desiderium bleiben wird. Bei der Sammelforschung der Deutschen medicinischen Wochenschrift, welche weniger aus den Hospitälern, als aus der hausärztlichen Praxis stammt, war das Verhältniss folgendes:

Die Sterblichkeit der am 1. oder 2. Tage mit Serum Behandelten war = 4.2 %, die der später Behandelten = 16.9 %.

Das Resultat bei einer frühzeitigen Behandlung ist also wesentlich günstiger als im fortgeschrittenen Stadium der Krankheit. Ausserdem ist aber die Behandlung um so kostspieliger und es müssen um so grössere Heildosen verwendet werden, je später die Kranken injicirt werden.

Nach den von Behring aufgestellten Grundsätzen für die Dosirung des Mittels reicht man mit 500—600 I.-E. bei Kindern unter 10 Jahren vollkommen aus, bei denen die Diphtherieerkrankung nicht über den zweiten oder dritten Tag hinaus ist. Bei Erwachsenen und bei vorgeschrittenen oder sehr schweren Fällen kleiner Kinder muss die Einspritzung der einfachen Dosis wiederholt werden, oder es müssen von vornherein mehr Antitoxinnormaleinheiten eingespritzt werden. Überhaupt empfiehlt es sich gleich im Anfang grosse Serumdosen zu verwenden.

Aber selbst bei Anwendung grosser Quantitäten ist die Aussicht auf Genesung in den Spätstadien eine geringere, da zur diphtheritischen Erkrankung hier in der Regel Komplikationen hinzugekommen sind, auf welche das Diphtherieheilserum keinen Einfluss ausüben kann. Kossel spricht die Ueberzeugung aus „dass es gelingt, jeden frischen Fall von echter Rachendiphtherie durch Anwendung der genügenden Menge Antitoxin zu heilen." Er legt deshalb den Aerzten dringend ans Herz nicht mit der Serumbehandlung zu zaudern.

B. Einwirkung des Heilserums auf den klinischen Verlauf.

Ueber die Einwirkung des Serums auf den diphtherisch erkrankten Organismus sind äusserst widersprechende Angaben veröffentlicht worden. Baginsky[1]) erklärt dies einmal durch den äusserst wechselnden und vielgestaltigen Verlauf der Diphtherie als Krankheit, wodurch natürlich die Beurtheilung des Processes durch ein Heilmittel überaus schwierig wird. „Sodann aber liegt die wechselvolle und unter einander abweichende Darstellung der Heilwirkung in dem Umstande, dass die Aerzte bei einem auf so besondere Weise gewonnenen und von allem Bisherigen abweichend dargebotenen Mittel zumeist auch auf besondere Erscheinungen bei seiner Anwendung gefasst erscheinen und nun voller Verwunderung sich gerade hier getäuscht sehen.

[1] Baginsky. Die Serumtherapie der Diphtherie nach den Beobachtungen im Kaiser- und Kaiserin- Friedrich- Kinderkrankenhaus in Berlin. Berlin 1895, p. 82,

Es geht eben nach Anwendung des Mittels nichts Neues vor sich. Die Krankheit zeigt keine Besonderheiten in allen ihren Erscheinungen, keine fremdartigen Ereignisse, nur der Gang der gewohnten Erscheinungen und Ereignisse wird geändert, und zwar nach der Richtung günstiger Gestaltung. Bestehende und vor der Serumanwendung schon entwickelte gefahrdrohende Zustände schwinden rascher als gewöhnlich, neue treten bei den vom Serum beeinflussten Kranken seltener in die Erscheinung oder bleiben völlig aus. Der ganze Verlauf gestaltet sich freundlicher, friedlicher und die Rückkehr zur Norm erscheint rascher.“ „Die Natur des Processes wird also nicht von Grund aus verändert, sie wird nur in ihren Einwirkungen auf den befallenen Organismus gemildert.“

Was zunächst die Einwirkung auf Temperatur und Puls betrifft, so konnte Kossel in frischen Fällen reiner Diphtherie einen kritischen Temperaturabfall mit Sinken der Pulsfrequenz beobachten. Von anderen Seiten konnte jedoch dies nicht bestätigt werden. Nach Baginsky ist ein spontaner Temperaturabfall bei gar nicht oder nur mit unzureichenden Mitteln behandelten Diphtheriefällen häufig zu beobachten. Es ist deshalb eine Entscheidung, ob die Abnahme des Fiebers auf die Heilwirkung des Serums zurückzuführen ist, sehr erschwert.

Eine deutliche Besserung des Allgemeinbefindens der Kranken nach der Seruminjection wird von den meisten Autoren konstatirt.

Die Wirkung auf den lokalen Krankheitsprocess kennzeichnet sich nach Kossel und einer Reihe anderer Autoren durch eine beschleunigte Ablösung der Membranen. Während sonst die Abheilung der Lokalerkrankung meist auf den 8. Tag fällt, ist bei der Serumbehandlung die Abstossung der Membranen am 4. oder 5. Tage häufig beendet. Im Anschluss an das Verschwinden der Membranen ist auch oft eine rapide Abschwellung der cervicalen Lymphdrüsen zu bemerken.

Baginsky u. a. geben an, dass ein Weiterschreiten des Processes auf den Larynx durch die Seruminjection verhindert werden kann. Ein Kind, welches nicht mit schwerer Laryngostenose schon in die Behandlung kam,

wurde nicht laryngostenotisch. Aber auch wenn der Process den Larynx bereits ergriffen hatte, wurde oft noch durch die Injection die sonst nothwendig gewesene Tracheotomie vermieden. Aehnliche Beobachtungen werden in den meisten Statistiken mitgetheilt.

Auf die Nierenfunction scheint das Serum nach dem jetzigen Stand der Erfahrungen, wie schon erwähnt, weder einen schädlichen noch einen nützlichen Einfluss zu haben.

Für eine endgiltige Beurtheilung der Einwirkung des Heilserums auf den klinischen Verlauf der Diphtherie ist jedenfalls der jetzige Zeitpunkt noch zu früh. Erst eine Jahre lange Beobachtung bei verschiedenen Epidemieen wird hier ein sicheres Ergebniss zu liefern im Stande sein.

Soviel scheint jedoch schon jetzt bewiesen, dass das Heilserum bei den durch Mischinfection komplicirten septischen Diphtherieen viel weniger wirksam ist und nur in den leichteren Fällen deutlichen Einfluss ausübt, und auch hier nur bei Anwendung grösserer Dosen. Ausserdem ist die bisher übliche örtlich desinficirende Behandlung keineswegs überflüssig, sondern als durchaus rationell zu empfehlen.

Der Immunisirungswerth des Diphtherieserums.

Auch hier sind die Erfahrungen noch keineswegs abgeschlossen. Während Behring früher die Dosis für Immunisirungszwecke auf etwa 60 I.-E. festsetzte, wurde dieselbe später auf 150 erhöht, da bei der kleineren Dosis nachträglich doch noch Erkrankungen vorkamen. Doch ist in diesem letzteren Falle stets die Möglichkeit zu berücksichtigen, dass die betreffenden Personen zur Zeit der Injection bereits inficirt waren.

Wie lange der durch eine Seruminjection hervorgerufene Schutz anhält, ist noch nicht mit Sicherheit zu entscheiden. Nach Kossel darf man sich bei Verwendung von 100 I.-E. auf einen länger als 14 Tage bis 3 Wochen dauernden Schutz nicht gefasst machen und ist die Injection lieber nach dieser Zeit zu wiederholen, da die Antikörper nach einiger Zeit wieder ausgeschieden werden. Dass in der That schon kurze Zeit nach Einspritzung von Serum deutliche antitoxische Fähigkeiten im Blute der

injicirten Person nachweisbar sind, welche vorher nicht zu konstatiren gewesen waren, diese wichtige Thatsache ist durch Escherich nachgewiesen.

Je grösser die Zahl der Immunisirungseinheiten ist, welche eingespritzt werden, um so länger hält natürlich die Schutzwirkung an. Doch empfiehlt es sich nach Behring[1]) nicht noch mehr als 150 Einheiten zu Schutzzwecken zu injiciren. „Das Thierexperiment hat nun aber ergeben und eine einfache Ueberlegung sagt es uns auch schon, dass ein langdauernder Diphtherieschutz auf weniger kostspielige Weise erreicht wird, wenn wir statt einer einzigen grossen Dosis in angemessenen Zeiträumen mehrere kleinere anwenden. Es wird nämlich um so mehr Antitoxin ausgeschieden, je koncentrirter es im Blute vorhanden ist. Bei milchgebenden Thieren ist dies sehr genau verfolgt worden, und für die Ausscheidungsverhältnisse durch den Urin habe ich wenigstens für das Tetanusantitoxin mich von dem gleichen Verhalten überzeugen können. Wenn also 60 Einheiten einen 6 wöchentlichen Schutz gewähren, so ist von 150 Einheiten nicht etwa ein 15 wöchentlicher zu erwarten, sondern wie ich annehmen muss, höchstens ein zehnwöchentlicher, und wollten wir die ganze Heildosis von 600 Einheiten zu dem Zwecke verwenden, um eine längere Schutzwirkung zu erzielen, so würde noch viel weniger dem Sparsamkeitsprincip Rechnung getragen werden."

Für die Praxis schlägt daher Behring vor, die einfache Immunisirungsdosis diphtheriebedrohten Menschen und zwar ohne Unterschied des Alters und der Konstitution einzuspritzen und dann diese Dosis periodisch zu wiederholen. Wie oft in diphtheriedurchseuchten Orten eine solche periodische Wiederholung auszuführen ist, darüber ist jetzt noch kein endgiltiges Urtheil zu fällen. Behring würde auf Grund seiner Erfahrungen die Injection alle 8—10 Wochen wiederholen.

Natürlich bedarf es für die sichere und endgiltige Beurtheilung des Nutzens des Diphtherieserums einer noch längeren und umfassenderen Beobachtung als wir es für die

---

[1] Behring. Das neue Diphtheriemittel Berlin 1894 p. 35.

Beurtheilung der Heilwirkung hervorgehoben haben. Jedenfalls kann aber bei der geringen Menge des zu injicirenden Serums, wodurch keinerlei Unzuträglichkeiten hervorgerufen werden, zu der Verwendung des Serums für Immunisirungszwecke nur gerathen werden. Wie Behring neuerdings mittheilt, ist die erforderliche Immunisirungsdosis jetzt schon in einem halben Cubiccentimeter enthalten.

Die Erfahrungen, die wir zur Zeit über das Diphtherieserum besitzen, können wir demgemäss folgendermassen zusammenfassen:

1. Ernstlich schädigende Wirkungen des Behring'schen Mittels wurden bis jetzt noch nicht beobachtet.

2. Aus einer grossen Zahl von Statistiken aus den verschiedenen Ländern, sowohl aus Krankenanstalten als aus der hausärztlichen Praxis ist von der Zeit der Anwendung des Serums an ein auffallendes Heruntergehen der Mortalität zu erkennen. Je früher die Behandlung mit Serum beginnt, um so günstiger ist die Heilungsziffer.

3. Das Diphtherieserum hat nach den Beobachtungen einer Reihe von objectiven Autoren einen deutlichen Einfluss auf den Verlauf der Krankheit, besonders auf die lokalen Krankheitserscheinungen. Die Zahl der operativen Eingriffe wegen Larynxstenose wird wesentlich vermindert.

4. Ueber den Werth des Serums als Immunisirungsmittel lässt sich zur Zeit ein abschliessendes Urtheil nicht abgeben.

Ausser bei Tetanus und Diphtherie wurde besonders in der allerneuesten Zeit bei einer Reihe anderer Krankheiten Immunisirungsversuche an Thieren zum Zweck der Gewinnung von Serum gemacht. Allerdings sind die meisten derselben über den Laboratoriumsversuch nicht hinausgekommen oder aber es sind noch so wenige Versuche am kranken Menschen damit gemacht worden, dass wir hierbei meistens noch nicht dazu berechtigt sind, von einer eigentlichen Serumtherapie zu reden. Es ist natürlich, dass in unseren Tagen, wo diese Behandlungsart eine so ansehnliche Entwicklung genommen hat, das allgemeine Streben darauf gerichtet ist auch für andere Krankheiten nach einem Heilserum zu suchen, wenn man auch hier, noch

mehr als sonst, vor einer zu grossen Verallgemeinerung der von Behring für bestimmte Krankheiten gefundenen Gesetze nur dringend warnen kann.

Bei der Uebertragung der im Laboratorium erzielten Ergebnisse auf die Serumtherapie beim Menschen ist, wie Klemperer und Levy mit Recht hervorheben, die Brauchbarkeit bei jeder einzelnen Infectionskrankheit gesondert zu betrachten. Dies zeigte sich bei der Diphtherie und beim Tetanus sehr deutlich; während der Erfolg bei der Diphtherie ein ziemlich sicherer ist, ist derselbe beim Tetanus bis jetzt noch nicht erwiesen.

3) Cholera.

Durch die Untersuchungen von Lazarus war nachgewiesen, dass das Blut von Menschen, welche Cholera überstanden hatten, Versuchsthiere gegen die Infection mit Choleravibrionen schützt und zwar schon in wesentlich kleineren Mengen, als das normale Serum. Lazarus zeigte, dass $^1/_{10}$—$^1/_{100}$ mg des Serums von Menschen, die eine schwere Cholerainfection durchgemacht hatten, Meerschweinchen gegen eine nachträgliche intraperitoneale Cholerainfection schützte. Diese Beobachtungen wurden von Klemperer, Wassermann, Sobernheim u. a. bestätigt.

Ebenso zeigt das Serum von Thieren, welche gegen Cholera künstlich immunisirt waren, deutlich antitoxische Eigenschaften (Klemperer, Lazarus, Gamaleia u. a). Pawlowsky und Buchstab gaben sogar an, die Antitoxine aus dem Blute gegen Cholera vaccinirter Thiere in Form eines amorphen Pulvers isolirt zu haben.

Ueber die Ursachen dieser Choleraimmunität waren die Ansichten lange getheilt. Sobernheim suchte dieselbe in den bactericiden Eigenschaften des Blutes, während Klemperer, Pawlowsky u. a. sie den antitoxischen Eigenschaften desselben zuschrieben.

Pfeiffer und Wassermann zeigten jedoch, dass das Serum gegen Cholera immunisirter Thiere ausserhalb des Organismus keine specifisch bactericiden Eigenschaften zeigte und ausserdem auch nicht antitoxisch war. Die Autoren schrieben deshalb die Resistenz gegen die intraperitoneale

Cholerainfection, welche bei der aktiven und passiven Immunität der Meerschweinchen von ihnen konstatirt wurde, einer Umstimmung, einer Zellenreaction des Organismus zu, welche diesen befähigt die eingebrachten Vibrionen sehr rasch abzutödten. Issaeff konnte in der That nachweisen, dass die Zellenreaction, welche nach seiner Ansicht in der Phagocytose ihren Ausdruck findet, die Hauptrolle im Schutze des Organismus bei Meerschweinchen bildete, welche durch die Einspritzung von Serum, Bouillon und verschiedener anderer Flüssigkeiten gegen Cholerainfection geschützt waren. Durch Injection von Blutserum, Tuberculin, 2proc. Nucleïnlösung, Bouillon, Harn und physiologischer Kochsalzlösung gelang es sowohl bei intraperitonealer als bei subkutaner Einverleibung Meerschweinchen einen gewissen Grad von Widerstandsfähigkeit zu verleihen, welcher allerdings nur vorübergehender Natur und nach längstens 4—5 Tagen wieder vollständig geschwunden war. Issaeff beobachtete den Zellenkampf des Organismus gegen die intraperitoneale Cholerainfection dadurch, dass er mittelst einer feinen Glascapillare von Zeit zu Zeit etwas Peritonealexsudet entnahm. Im ersten Monat nach der Injection trat eine mehr oder weniger starke Abnahme der normalen Leucocytenzahl im Blute und Peritonealinhalte ein. Nach kurzer Zeit kehrte jedoch die Leucocytenzahl zur Norm zurück und nahm dann rasch zu. In den Leucocyten fanden sich massenhaft degenerirte Choleravibrionen, aber ebenso auch in der freien Flüssigkeit. Nach einiger Zeit waren dann sämmtliche Vibrionen verschwunden.

Die Schnelligkeit dieses Processes der Vibrionenvernichtung hing von der Stärke der Zellenreaction und diese wieder von der Qualität der eingespritzten Flüssigkeit ab. Die Kochsalzlösung regte diese Reaction am wenigsten an, weit mehr das Blutserum gesunder Menschen, ferner die Nucleïnsäure und das Tuberculin.

Bei Meerschweinchen, welche sorgfältig gegen Cholera aktiv immunisirt waren, zeigten sich bei der intraperitonealen Injection der maximalen nicht tödtlichen Dosis ähnliche Veränderungen. Die Schnelligkeit des Vibrionenvernichtungsprocesses ist dabei eine ausserordentliche. Gleich nach

der Injection lässt sich eine stark ausgesprochene Phagocytosis beobachten. Die Zahl der Leucocyten ist eine enorme. Nach einer Viertelstunde nimmt die Zahl der freien Microben mindestens um die Hälfte ab, das Innere der Leucocyten ist von Microben oder deren Ueberresten eingenommen. Nach $^3/_4$ Stunden sind die freien Microben aus dem Exsudate schon verschwunden, die Leucocytenzahl wird geringer, und nach Ablauf von $1^1/_2$ Stunden erweist sich das Peritonealexsudat als steril.

Im Gegensatz zu der vorübergehenden und schwachen Resistenz der Meerschweinchen durch die Injection der verschiedenen Flüssigkeiten besitzt das Blut von gegen Cholera sorgfältig immunisirten Meerschweinchen nach den Versuchen Issaeff's specifische, sehr stark ausgesprochene immunisirende und in gewissem Sinn auch heilende Eigenschaften. Auch das untersuchte Blut einer Reihe von Choleraconvalescenten zeigte ähnliche specifische immunisirende und heilende Wirkung. Diese Eigenschaft tritt jedoch, wie Issaeff nachwies, nicht früher als im Anfang der dritten Woche der Erkrankung auf. Von der vierten bis sechsten Woche ist seine Wirkung am stärksten. Drei Monate nach der Erkrankung dagegen verliert das Blut diese Eigenschaften wieder vollständig.

R. Pfeiffer führte dann in einer gemeinschaftlich mit Issaeff ausgeführten Arbeit den Nachweis, dass das Serum von Thieren, welche aktiv gegen Cholera immunisirt sind, nur gegen diese Vibrionenart eine specifische Wirkung auszuüben vermag, während es den übrigen Bacterienarten gegenüber sich nicht anders verhält wie das Blutserum normaler Thiere. Ferner zeigte sich, dass diese specifische Beeinflussung der intraperitonealen Cholerainfection der Meerschweinchen ausschliesslich auf bactericiden Vorgängen beruht, welche irgendwie durch das Serum der immunisirten Thiere ausgelöst werden.

Durch eine minutiöse mikroskopische Untersuchung der Vibrionen in der Bauchhöhle der Meerschweinchen unter dem Einfluss des immunisirenden Serums überzeugte sich dann R. Pfeiffer, dass die Phagocytose lediglich eine Begleiterscheinung ist des auf ganz anderem Wege erfolgenden Zugrundegehens

der Vibrionen. Pfeiffer machte bei einem hochimmunisirten Meerschweinchen, dem lebende Vibronen intraperitoneal eingeimpft waren, folgende für die ganze Erklärung der Immunitätsfrage in hohem Grade interessanten Beobachtungen, welche wegen ihrer principiellen Wichtigkeit hier ausführlich wiedergegeben werden sollen.

Nach der Infection wurde von Zeit zu Zeit mittelst feiner Glascapillaren ein Tröpfchen des Peritonealexsudates entnommen und im hängenden Tropfen und gefärbten Deckglaspräparat untersucht. Sofort nach der Einspritzung sind die massenhaft vorhandenen Vibrionen sämmtlich unbeweglich; nach 10 Minuten zeigen sich im hängenden Tropfen ausserordentlich zahlreiche freie Granula (Degenerationsformen der zu Grunde gehenden Vibrionen) neben aufquellenden, aber noch die Kommaform darbietenden Vibrionen, fast gar keine Leucocyten. Nach weiteren 10 Minuten sind sämmtliche Vibrionen verschwunden, an ihrer Stelle wimmelt die Bauchhöhlenflüssigkeit von den zu 95 Proc. frei im Exsudat liegenden Kügelchen. Nach weiteren 20 Minuten ist auch von den Vibrionentrümmern fast nichts mehr zu sehen. Die Choleravibrionen haben sich also ohne eine wesentliche Betheiligung der Leucocyten frei im Bauchhöhlenexsudat aufgelöst, indem sie dabei dem Peritonealinhalt eine eigenthümlich schleimige, fadenziehende Beschaffenheit verleihen.

Dieses interessante Phänomen der Vibrionenauflösung wurde von Pfeiffer an einer ganzen Reihe von hochimmunisirten Meerschweinchen in durchaus gesetzmässiger Weise nachgewiesen und konnte auch späterhin bei zahlreichen Untersuchungen von den verschiedensten Seiten bestätigt werden.

Das gleiche Resultat erhielt Pfeiffer, als er die bactericiden Vorgänge im Meerschweinchenperitoneum bei Thieren verfolgte, welche passiv durch hochwirksames Serum immunisirt worden waren. Wurde eine Oese einer virulenten Cholerakultur mit einer kleinen Menge hochwirksamen Serums einem Meerschweinchen intraperitoneal injicirt, so waren schon nach 20 Minuten die Vibrionen bis auf einen kleinen Rest in Körnchen verwandelt, nach

30 Minuten war die Auflösung der Vibrionen ohne bemerkliche Betheiligung von Phagocyten beendet. Ausserhalb des Meerschweinchenkörpers zeigte das Gemisch der Vibrionen mit dem Serum keinerlei bactericide Eigenschaften, sondern es kam vielmehr zu einer raschen Vermehrung der sich lebhaft bewegenden Vibrionen.

Offenbar spielt also der Organismus der Meerschweinchen, wie Pfeiffer weiter ausführt, eine bedeutsame sehr aktive Rolle. Die Bauchhöhle verhält sich nicht wie ein einfacher Behälter, sondern reagirt auf den Reiz der injicirten Vibrionen unter dem Einfluss der im Serum vorhandenen immunisirenden Substanzen durch die Entfaltung bactericider Funktionen. Diese zeigten sich als streng specifische, und waren nur gegen diejenige Bacterienart wirksam, die zur Immunisirung gedient hatte.

Diese specifisch bactericiden Substanzen sind noch Pfeiffer nicht präformirt, sondern werden erst im Bedarfsfall von dem Organismus gebildet und wahrscheinlich auch sofort bei der Auflösung der Vibronen verbraucht.

Mit hochwirksamem Serum war auch eine Heilung einer schon bestehenden Cholerainfection zu erzielen; noch $^1/_2$ Stunde nach der Infection wurde durch sehr geringe Mengen des Choleraserums eine vollständige und rasche Auflösung der im Peritoneum lebhaft schwärmenden Choleravibrionen erreicht. Bei späterer Anwendung des Serums ($2^1/_2$ Stunden nach der Infection) selbst in grösseren Mengen traten dagegen nur Spuren der bactericiden Vorgänge ein, die sehr bald sistirten und einer progressiven bis zum Tode des Thieres fortschreitenden Vermehrung der pathogenen Microorganismen Platz machten. Dieser Ausgang ist nach der eben entwickelten theoretischen Vorstellung Pfeiffer's leicht verständlich, da ja das immunisirende Serum nicht direct zu wirken vermag, sondern erst auf einem Umwege durch Anregung einer specifischen Secretion gewisser Körperzellen die Cholerabacterien beeinflusst. Da diese Reactionsfähigkeit durch die schon zu weit vorgeschrittene Vergiftung geschwächt oder vollständig zerstört war, so mussten selbst die grössten Dosen des wirksamsten Serums vollständig ihren Effect verlieren.

Auch das Serum von Cholerareconvalescenten gab in grösster Vollkommenheit dieselbe typische Reaction wie sie dem Serum künstlich gegen Cholera immunisirter Thiere zukommt.

R. Pfeiffer ist geneigt, diese specifisch bactericiden Stoffe als ein directes Umwandlungsprodukt der im Serum enthaltenen, an sich nicht bacterientödtenden Antistoffe aufzufassen. Die specifisch bactericiden Stoffe sind verhältnissmässig recht labiler Natur, während die Antikörper des Serums ziemlich widerstandsfähig sind. Der Organismus würde deshalb, um die bei der Immunisirung entstehenden Schutzstoffe aufspeichern zu können, eine Modification derselben erzeugen, welche inactiv, aber sehr widerstandsfähig ist (die Antikörper des Serums), und die ihrerseits jeden Augenblick im Bedarfsfalle in die aktive und zugleich labile Modification (die specifisch bactericide Substanz) übergeführt werden kann. Die aktiv immunisirten Thiere haben gelernt diese Antistoffe mehr und in grösserem Maasse zu produciren als das normale Thier, und sind daher im Stande sich einer Infection zu erwehren, auch wenn ihr Vorrath an fertigen Antikörpern erschöpft ist, da sie im Bedarfsfalle über die Fähigkeit verfügen, neue zu bilden. Das passiv immunisirte Thier verhält sich dagegen, sobald die ihm geliehenen Schutzstoffe verbraucht sind, nicht anders wie ein normales Thier.

Wie wir gesehen haben, übt das Serum von choleraimmunen Thieren seine vibrionenauflösende Wirkung nur gegen die Cholerabacterien aus, während alle übrigen Bacterienarten dadurch nicht stärker beeinflusst werden wie durch das normale Serum der Thierart, von welcher das Serum stammt. Diese Specifität der Immunität-verleihenden Stoffe benützt Pfeiffer für eine Differentialdiagnose der Vibrionen der Cholera asiatica von den verschiedenen ähnlichen Vibrionen, wie sie in letzter Zeit besonders aus dem Wasser gezüchtet wurden. Die typischen Cholerakulturen verfallen unter der Wirkung des Serums in etwa 30 Minuten dem Untergang und der Resorption, während choleraähnliche Vibrionenarten, wie Pfeiffer durch zahlreiche, auch von anderer Seite (Dunbar, Sobernheim) bestätigte

Versuche nachwies, eine derartige Beeinflussung durch das Serum nicht erkennen liessen. Wenn also eine pathogene Vibrionenkultur unter dem Einfluss eines sehr wirksamen Choleraserums sich nach 20 bis 30 Minuten in Körnchen verwandelt, so würde dies für die Choleranatur der geprüften Kultur sprechen. Fällt dagegen die Reaction negativ aus, d. h. sind nach dieser Zeit noch zahlreiche wohlerhaltene und bewegliche Vibrionen vorhanden, so handelt es sich nicht um Cholerabacterien. Je virulenter die zu prüfenden Kulturen sind, um so sicherere Resultate giebt die Pfeiffersche Methode der Choleradiagnose.

Zur Gewinnung eines hochwirksamen Serums benützt Pfeiffer ausser Meerschweinchen besonders Ziegen. Es ist gleichgiltig, ob man lebende oder (durch Chloroform oder Hitze) sterilisirte Kulturen hierbei verwendet. Die Prüfung des Serums auf seinen specifischen Wirkungswerth geschieht dadurch, dass eine bestimmte Menge desselben mit dem 5—10 fachen Multiplum der Dosis letalis minima gemischt wird. Diejenige geringste Serumquantität, welche gerade ausreicht, diese Menge Vibrionen innerhalb einer Stunde zur Auflösung zu bringen, wenn sie in 1 ccm Bouillon mit der Cholerakultur gemischt in das Peritoneum junger Meerschweinchen von 200 gr Gewicht injicirt wird, bezeichnet Pfeiffer als den „Titre“ des Serums.

Den höchsten immunisirenden Werth erhielt bis jetzt R. Pfeiffer aus dem Blute einer Ziege. Von diesem Serum reichten $^1/_{10}$ mgr aus, um 2 mgr virulenter Cholerakultur, also die 20 fache Menge zur Auflösung zu bringen. Auch diese Bestimmungsmethode erlaubt eine quantitative Genauigkeit, indem schon Hundertstel von Milligrammen einen deutlichen Ausschlag geben. Während z. B. ein Thier, welches $^1/_{10}$ mgr Serum mit 2 mgr Cholerakultur gemischt erhalten hatte, am Leben blieb, vermochte $^1/_{15}$ mgr ein anderes Thier von derselben Menge des Infectionsvirus nicht zu schützen. Im ersten Fall waren nach 40 Minuten sehr spärliche bewegliche Vibrionen und massenhaft Körnchen, nach 100 Minuten nur noch Granula vorhanden. Im anderen Fall waren nach 45 Minuten viel Körnchen und ziemlich zahlreiche bewegliche Vibrionen da; nach 120 Minuten hatte

die Körnchenbildung aufgehört und es waren jetzt sehr zahlreiche bewegliche Vibrionen vorhanden. Das Thier starb nach 8 Stunden. Bei der Obduction fanden sich im Bauchhöhlenexsudat massenhaft bewegliche Vibrionen.

Wie wir sehen, sind die Differenzen in den einzelnen Dosen so geringe, wie wir sie nur bei den Tetanusantitoxinen kennen gelernt haben.

Auch dieses so hochwirksame Choleraserum zeigte, wie dies schon früher Pfeiffer und Wassermann an schwächer wirkendem Serum nachgewiesen hatten, keine sicheren antitoxischen Wirkungen, wenigstens keine stärkeren als das normale Serum. Diese specifischen bactericiden Antikörper sind also völlig unabhängig von etwaigen antitoxischen Wirkungen.

Es frägt sich nun, was wir für die Therapie der Cholera von der Anwendung eines Serums erwarten dürfen, das reich an specifisch bactericiden Substanzen ist, aber ohne specifische Wirkung auf die Choleravergiftung. Für Pfeiffer ist die Thatsache bestimmend, dass Menschen nach dem Ueberstehen eines Choleraanfalles diese bactericiden Körper in ihrem Blute besitzen. Er nimmt deshalb an, dass die Anwesenheit derselben etwas zu thun haben muss mit der Spontanheilung der Cholerainfection und mit der sich darnach ausbildenden Choleraimmunität. Die Prüfung des Serums von Cholerareconvalescenten ergab ein Titre von 0.01, das von Pfeiffer erhaltene Ziegenserum würde somit 100mal wirksamer sein. Es gelingt daher durch Injection nicht allzugrosser Quantitäten (50 ccm) dieses hochwerthigen Ziegenserums normalen Menschen ebensoviel specifische Choleraantikörper zu übertragen wie sich durchschnittlich im menschlichen Blute während der Cholerareconvalescenz nachweisen lassen.

Für die Anwendung des Choleraserums zieht jedoch Pfeiffer selbst gewisse Grenzen. „Sind meine Voraussetzungen richtig, so werden Menschen, denen entsprechende Mengen hochwirksamen Thiercholeraserums einverleibt sind, solange die Antikörper in genügender Concentration in ihrem Gefässsystem kreisen, gegen die Cholera einen

gewissen Grad von Immunität besitzen, ähnlich wie diejenigen Individuen, welche eben die Cholera überstanden haben." (Da die Antikörper sehr rasch wieder ausgeschieden werden, wie Pfeiffer nachweisen konnte, so ist diese passive Immunisirung allerdings voraussichtlich von sehr kurzer Dauer). „Ferner müsste es möglich sein den Ausbruch der Krankheit bei solchen Personen, welche schon inficirt sind, noch aber keine oder erst beginnende Symptome darbieten, zu verhüten bezw. die Prodromalerscheinungen zur raschen Heilung zu bringen. Dagegen erwarte ich keinen günstigen Einfluss des Serums bei ausgebildeten, schweren Fällen, befürchte sogar, dass es hier durch Beschleunigung der Vibrionenzerstörung und Giftresorption direct schädlich wirken könnte."

In einer neuerdings erschienenen Arbeit theilen Behring und Ransom mit, dass sie auch ein Choleraserum mit antitoxischen Eigenschaften hergestellt haben, welches für die Bedürfnisse der Praxis in den Höchster Farbwerken bearbeitet wird. Ransom gewann aus Cholerabouillonkulturen ein lösliches Choleragift, welches in einer Menge von 0.5 ccm ein Meerschweinchen von 250 gr innerhalb 24 Stunden tödtete. Aus den von Bacterienleibern befreiten giftigen Cholerakulturen gelang es eine feste Substanz zu gewinnen, welche dieselben Symptome von Vergiftung hervorruft, wie die Flüssigkeit selbst. Hiervon war 0.07 gr die tödtliche Minimaldosis für ein Meerschweinchen von 250 gr bei subkutaner Injection. Nach einer solchen Dosis trat der Tod meist innerhalb 6—8 Stunden ein. Nach einer Dosis von 0.085 gr starben die Thiere häufig in 30—60 Minuten und bei noch grösseren Dosen (0.1 und darüber) lebten die Thiere kaum 15 Minuten.

Mit der giftigen Kulturflüssigkeit und mit Lösungen dieser festen Substanz wurden nun Meerschweinchen, Hammel und Ziegen nach den bekannten Immunisirungsmethoden behandelt, um das Choleraantitoxin zu gewinnen. Das Blut der immunisirten Ziegen zeigte insofern deutliche giftzerstörende Eigenschaften, als Meerschweinchen das doppelte bis dreifache der tödtlichen Minimaldosis vom festen Choleragift vertragen. Das Blut unbehandelter Ziegen besitzt

dagegen keine antitoxische Wirkung gegenüber dem Choleragift.

Auch gegen die Infection mit lebenden Choleravibrionen erwies sich das Serum der choleraimmunisirten Thiere wirksam; ein Meerschweinchen, welches mit der $2^1/_2$-fachen tödtlichen Dosis einer Cholerabouillonkultur intraperitoneal geimpft war und sofort darauf 3 ccm. Serum subkutan erhielt, blieb am Leben.

Wie Behring neuerdings mittheilt, gelang es Ransom, ein Antitoxin darzustellen, welches das 4—6 fache der sicher tödtlichen Minimaldosis von Choleragift unschädlich macht, und zwar nach einer Vorbehandlung mit so kleinen Mengen seines Choleragiftes, dass dieselbe noch mindestens um das zehnfache gesteigert werden kann, wodurch die qualitative Leistung des Antitoxins noch erheblich vermehrt werden wird. Sobald ein zehnfaches Antitoxin, d. h. ein solches, mit welchem das zehnfache der sicher tödtlichen Giftdosis unschädlich gemacht wird, in grösseren Quantitäten vorräthig ist, beabsichtigen Behring und Ransom das Choleraserum, welches in dem Laboratorium der Höchster Farbwerke hergestellt wird, allgemein zugänglich zu machen.

Die Aussichten einer solchen specifischen Choleratherapie sind jedoch von vornherein im Vergleich zu der Diphtherieserumtherapie wesentlich ungünstigere. Wir haben schon vorher der Pfeiffer'schen Bedenken dagegen gedacht, wonach voraussichtlich der Wirkungskreis des Serums auch im günstigsten Falle recht eng gezogen ist. Ausserdem ist die Cholera, wie Pfeiffer weiter betont, keine endemische, sondern eine Tropenkrankheit, welche unter unseren klimatischen Verhältnissen nur vorübergehend die Bedingungen für ein üppiges Gedeihen findet. Die Bedeutung einer specifischen Serumtherapie für die Bekämpfung der Cholera erscheint daher sehr untergeordnet gegenüber den relativ einfachen und erprobten prophylaktischen Massnahmen, welche R. Koch angegeben hat.

Practisch angewandt wurde die Serumtherapie von Freymuth bei 3 Cholerafällen. Das Blut stammte von 2 Patienten, welche die Cholera seit 4 Wochen überstanden

hatten, mithin in einer Periode der Genesung waren, in welcher die Schutzkraft des Serums, wenn überhaupt vorhanden, auf der Höhe sich befinden musste. $^1/_2$ ccm. dieses Serums schützte ein Meerschweinchen vor der doppelten Dosis letalis minima bei intraperitonealer Infection. Von den 3 schweren Fällen genasen 2. Bei dem gestorbenen 3. Fall fanden sich ausser Kommabacillen noch Diplococcen. Die beiden anderen Fälle waren reine Kommabacillen-Intoxicationen und es ist lehrreich, dass der eine Fall, der im Anfangsstadium der Intoxication mit Serum behandelt wurde, sich schnell und auffallend darnach besserte. Freymuth will aus den Beobachtungen dieser 3 Fälle keinerlei bindende Schlussfolgerungen ziehen. Immerhin zeigen dieselben, dass diese Art der Behandlung ungefährlich ist. Eine Reihe ähnlicher Versuche wurde in Hamburg in der Winterepidemie 1892/93 ohne jeden Erfolg angestellt.

4) Typhus.

Bei dem langsameren Krankheitsverlauf des Abdominaltyphus liegen die Aussichten für den Erfolg einer specifischen Behandlung für diese Krankheit weit günstiger als für die Cholera.

Schon Beumer und Peiper, sowie Brieger, Kitasato und Wassermann hatten gefunden, dass der Tod der Versuchsthiere nach Einverleibung von Typhusbacillen als die Folge einer Intoxication zu betrachten sei. Ferner hatte sich gezeigt, dass das Blutserum künstlich immunisirter Thiere auch bei typhusinficirten Thieren Schutz- und Heilwirkung ausübe. Hammerschlag injicirte das Blut bezw. Serum von Typhusreconvalescenten bei Typhuskranken, ohne dauernden Effect zu erzielen. Chantemesse und Widal beobachteten bei Verwendung von Serum typhusgefestigter Thiere beim typhuskranken Menschen nur in einem Falle eine Temperaturerniedrigung.

Stern machte Versuche mit dem Serum von Menschen, welche Abdominaltyphus überstanden hatten. Unter 15 Fällen übte 9 mal die gleichzeitige Injection von Serum neben einer sicher tödtlichen Injection von Typhuskultur bei

Mäusen und Meerschweinchen eine schützende Wirkung. Das Blutserum von Menschen, die an Typhus gestorben waren, erwies sich noch wirksamer als dasjenige von Typhusreconvalescenten, während das Serum von Menschen, welche nie an Typhus erkrankt waren, nicht ganz so häufig und nur bei grossen Mengen eine Wirkung entfaltete. Stern glaubt, dass es sich bei der Einwirkung des Serums weder um eine Abtödtung noch um eine Abschwächung der Bacterien selbst handele, sondern dass das Serum auf den zu schützenden Organismus selbst einwirkt und ihn befähigt, die eingeführten Typhusbacillen unschädlich zu machen.

R. Pfeiffer fand, wie er in einer vorläufigen Mittheilung berichtet, dass das Gift der Typhusbacillen hauptsächlich an die Bacterienleiber gebunden ist. Einstündiges Erwärmen auf 54⁰ tödtet die Typhusbacillen ab, ohne die in ihnen enthaltenen giftigen Substanzen zu zerstören. In dem Blut von Thieren, welche mit diesem Gift immunisirt sind, treten Antikörper auf, welche in analoger Weise wie das Choleraserum specifische bactericide Wirkung gegen Typhusbacillen ausüben. Pfeiffer hält daher auch eine Differenzirung der Typhusbacillen von den zahlreichen typhusähnlichen Bacterien und dem B. coli mit Hilfe eines solchen Serums für möglich und dieselbe ist in der That schon von Loeffler und Dunbar mit Erfolg ausgeführt worden. Das Vorhandensein derartiger Antikörper im Blute von Typhusreconvalescenten verleiht nach Pf. der ätiologischen Bedeutung des Typhusbacillus für den Typhusprocess eine weitere wichtige Stütze.

Beumer und Peiper berichten neuerdings über die immunisirende und heilende Wirkung von antitoxischem Hammelserum gegen das Typhusgift. Zur Gewinnung des Serums wurden zwei Hammel benutzt, welchen während 3 Monate in 3—14 tägigen Zwischenpausen abgetödtete Typhusbouillonkultur verschiedenen Alters subkutan injicirt wurde. Die Injectionen wurden wiederholt, sobald sich die Thiere von dem vorherigen Eingriff erholt hatten. Die Abtödtung der Typhuskulturen ohne Schädigung der giftigen Eigenschaften wurde durch einstündiges Erwärmen auf 55—60⁰ erreicht. Das Serum zeigte bei Mäusen und

Meerschweinchen deutliche immunisirende Eigenschaften. So genügte bei Mäusen bereits $^1/_2$—1 Tropfen, um die Thiere vor der sicher tödtlichen Dosis zu schützen. Ausserdem hatte die Injection von Serum selbst noch 4 Stunden nach der Infection eine heilende Wirkung. Dieses Resultat ist um so beachtenswerther als das Krankheitsbild bei der experimentellen Intoxication mit Typhusgift bereits nach 1—2 Stunden voll entwickelt ist und für gewöhnlich in 12—24 Stunden nach Verabreichung letaler Gaben zum Tode führt. Inwieweit sich diese Resultate zur Behandlung beim erkrankten Menschen verwenden lassen werden, ist nach der Ansicht der Verff. eine Frage, welche vor der Hand noch keineswegs mit Sicherheit zu beantworten ist. Die Unschädlichkeit des Serums für den Menschen wurde übrigens bereits festgestellt.

Klemperer und Levy benutzten zur Gewinnung von antitoxischem Serum die von Natur gegen Typhusbacillen ziemlich resistenten Hunde. Dieselben erhielten intraperitoneal gleich von vornherein ziemlich grosse Mengen von unveränderter Typhusbouillonkultur injicirt, ohne irgendwie ernstlich krank zu werden. Versuche an Mäusen ergaben, dass ein solches Hundeserum Thiere gegen Typhusbacillen zu immunisiren und, eine Zeit lang nach der Infection gegeben, auch zu heilen vermag.

Nachdem sich das Serum in Mengen von 5 ccm. und noch grösseren Dosen vollkommen unschädlich erwiesen hatte, wurden 5 Patienten mit demselben behandelt. Jedem derselben wurde an 3 aufeinander folgenden Tagen jedesmal 20 ccm., im Ganzen also 60 ccm. subkutan injicirt, ohne dass irgend welche nachtheilige Folgen, weder Exantheme noch Albuminurie, beobachtet wurden. Die 5 Kranken fanden sich sämmtlich in der 1. Woche der Erkrankung. Die Fälle verliefen als leichte Typhen; gewöhnlich am 3. Tage nach der ersten Injection begannen die morgendlichen Remissionen und gegen Ende der 2. oder 3. Woche trat Fieberlosigkeit ein. In einem Falle trat 8 Tage nach Aufhören des Fiebers ein ebenfalls leichtes Recidiv auf.

Die Verff. wollen keineswegs daraus den sicheren Schluss ziehen, dass die Serum-Behandlung an dem leichten Verlauf

Schuld war. Die wenigen Fälle zeigten nur, dass das Serum völlig unschädlich ist, und dann, dass es die Krankheit nicht coupirt. Wenn das Serum überhaupt einen Einfluss hat, so äussert sich derselbe nur darin, dass der Verlauf der Krankheit gemildert und abgekürzt wird und dass die Immunität rascher, vielleicht aber in der gewöhnlichen Weise, unter den dem Typhus eigenthümlichen Fieberbewegungen eintritt.

Für eine sichere Beurtheilung des Wirkungswerthes des Typhusserums bedarf es wie bei der Diphtherie nach der Ansicht der Verff. der zusammenwirkenden Beobachtung aller Kliniken und vor Allem auch der Aerzte. Jedenfalls ist aber der Abdominaltyphus für serumtherapeutische Versuche ein sehr geeignetes Object, da er im Gegensatz zu Tetanus gewöhnlich zu unserer Kenntniss und Behandlung kommt, ehe die Krankheit voll ausgebildet ist.

Bei Flecktyphus injicirte Legrain das Serum geheilter Flecktyphuspatienten in 12 schweren Fällen, von denen er keinen einzigen verlor, während sonst die Mortalität in dieser heftigen Epidemie 25 % betrug. Als Folge der Injection wurde stets ein Temperaturabfall beobachtet, welcher sich sonst durch kein chemisches oder thermisches Mittel erzielen liess, dann ein Verschwinden des Koma und ein Steigen der Urinmenge, das in einem Fall parallel mit der Resorption eines pericardialen Exsudates ging. Bei früher Injection (bis zu dem 4. Tage) wurde der Verlauf abgekürzt. Ein künstliches Serum aus Natriumphosphat und Chlornatrium war ohne jede Wirkung.

5) Pneumonie.

Emmerich und Fawitzky immunisirten Kaninchen vermittelst intravenöser Injection hochgradig verdünnter vollvirulenter Kultur und erhielten dadurch äusserst wirksames Blut und Gewebssaft, welcher deutliche immunisirende und heilende Eigenschaften zeigte. Wurde Kaninchen, welche 1, 2 oder $2^1/_2$ Stunden lang Pneumoniecoccen inhalirt hatten, Blut oder Gewebssaft von immunisirten Kaninchen injicirt, so erkrankten die Thiere nicht an Pneumonie, selbst wenn die subkutane Injection des Gewebssaftes

erst 12 bis 15 Stunden nach der Inhalation vorgenommen wurde.

Die Verff. sprechen die Hoffnung aus, dass es ihnen gelingen werde, mit dem Gewebssaft immunisirter Thiere auch die Pneumonie des Menschen zu heilen oder beim Ausbruch einer Epidemie in einem Gefängniss etc. die Insassen durch Schutzimpfung mit diesem Gewebssaft gegen die Krankheitserreger unempfänglich zu machen.

Foà und Scabia immunisirten Kaninchen mit möglichst „toxischen" Pneumococcen und vermochten mit dem Blutserum derselben bei der Maus und beim Kaninchen die pneumonische Infection zum Stillstand zu bringen und zu heilen. Auch bei 10 Pneumonikern wurde das Serum der immunisirten Kaninchen in einer Dosis von 5—7 ccm. 2—3 mal hintereinander angewendet. Bei 4 trat die Krise 24 oder 48 Stunden nach dem Beginn der Injection ein; bei den anderen fand keine Modifikation im Verlauf der Krankheit statt.

G. und F. Klemperer spritzten Kaninchen Bouillonkulturen ein, die 1—2 Stunden auf 60° erwärmt oder 2—3 Tage bei 41—42° gehalten worden waren und erhielten ebenfalls ein Serum, welches bei Thieren die Pneumococcen-Septicaemie heilte. Diese Eigenschaft beruht nach den Untersuchungen dieser Forscher auf keiner bactericiden, sondern auf einer deutlich antitoxischen Fähigkeit.

Die ätiologische Identität der durch Pneumococcen erzeugten Erkrankung der Kaninchen mit der Pneumonie des Menschen halten die Verff. u. a. dadurch für erbracht, dass das Serum von Pneumonikern nach der Krise sich wiederholt als heilkräftig gegen die Pneumococcen-Infection der Kaninchen zeigte. Die Versuche, welche mit dem Serum immunisirter Kaninchen an 6 Pneumoniefällen angestellt wurden, waren ermuthigend. Das Serum selbst erwies sich als unschädlich. In allen Fällen traten 6—12 Stunden nach der Injection von 4—6 ccm. Serum bedeutende Temperaturabfälle auf mit Verlangsamung des Pulses und der Athmung; 4 mal erreichte die Temperatur 37°, 2 mal blieb sie dauernd normal, in den anderen Fällen stieg sie nach durch-

schnittlich 6 Stunden wieder an. Bei zwei Typhösen wurde die Fieberkurve durch die Injection des Pneumoniecoccen-Serums nicht im Geringsten beeinflusst.

6) Streptococcen-Serum.

Nachdem es schon mehreren Forschern, wie Roger, Behring, v. Lingelsheim gelungen war, kleinere Versuchsthiere (Kaninchen und Mäuse) gegen den Streptococcus zu immunisiren, benutzte Marmoreck einer neuerdings veröffentlichten Mittheilung zu Folge auch grosse Thiere, welche sich bereits bei der Serumtherapie als brauchbar erwiesen hatten, nämlich Schafe, Esel und Pferde.

Der Vorgang der Immunisirung besteht in der subkutanen Einverleibung zunächst schwacher Dosen eines äusserst virulenten Streptococcus und in der Wiederholung der Einspritzungen, wenn das Thier wieder hergestellt ist. Man vermehrt dabei in stets steigender Dosis die eingespritzte Menge, sodass jede Inoculation von einer mächtigen Reaction gefolgt ist. Die Schafe, welche leichter als das Pferd und der Esel zu immunisiren sind, wurden späterhin nicht mehr für die Gewinnung von Serum benützt, da sie einerseits wenig Serum lieferten und dieses andererseits beim Menschen nach subkutaner Einspritzung von Schmerzen und häufig von Erythemen begleitet war.

Bei dem Esel trat nach Injection von 0.05 ccm. einer Kultur, welche Kaninchen in der Menge von 0.001 ccm. tödtete, eine sehr starke Reaction (hohe Temperatursteigerung und ein grosses starres Oedem an der Injectionsstelle) auf. Innerhalb 5 Monaten erhielt das Thier in 12 Impfungen zusammen etwa 120 ccm. Kultur und gab dann ein sehr wirksames Serum.

Die Pferde zeigten sich weniger empfindlich gegenüber den Streptococcen als der Esel, doch war die Empfindlichkeit verschiedener Pferde gegenüber den Microben wechselnd. Während einzelne Thiere erst nach Injection von 40 ccm. Kultur heftige Reactionen bekamen, machte bei empfindlichen Thieren schon ein einziger Kubikcentimeter hohes Fieber und Oedem.

Um wirksames Serum zu erzielen, war auch hier, wie wir es bei der Diphtherieimmunisirungsmethode gesehen haben, nothwendig, starke Reactionen zu erzeugen. Ein Pferd, welches im Ganzen 600 ccm. Kultur erhalten hatte, lieferte ein sehr wirksames Serum.

Versuche, Thiere nicht durch Verimpfung von lebenden Kulturen, sondern von Streptococcen-Toxinen zu immunisiren, misslangen, da bis jetzt vom Verf. noch kein hochwirksames Toxin hergestellt werden konnte. Sobald man nemlich die Kulturen erhitzte, waren sie fast ohne irgend einen Einfluss auf grosse Thiere; schon Erhitzen auf 58^0 setzte die Wirksamkeit des Toxins herab.

Hat ein Thier einen genügenden Grad von Immunität erreicht, so entnimmt Marmoreck erst das Blut einige Wochen nach dem völligen Verschwinden der Reaction. Die Schutzkraft des Serums wird bemessen nach der Menge, die nöthig ist, um ein Kaninchen von 1500—1800 gr. gegen die zehnfach tödtliche Menge des Microben zu bewahren, sofern es das Serum 12—18 Stunden vor der Impfung erhalten hat. Auf diese Weise berechnet hatte Marmoreck zu seinen Versuchen ein Serum zur Verfügung, welches Kaninchen in der Menge von $^1/_{7000}$ ihres Körpergewichts vor der tödtlichen Infection schützte. Ein solches Serum gab bei den verschiedenen Streptococcenkrankheiten ganz befriedigende Resultate. Doch hofft M. ein noch wirksameres zu erhalten.

Auch hier zeigte sich, dass man viel mehr Serum nöthig hatte, um ein bereits krankes Thier zu heilen als um es präventiv zu schützen. 1 ccm. Serum rettete ein Kaninchen, welches 3 Stunden vorher eine zehnfach tödtliche Dosis erhalten hatte; 5 ccm. heilten ein anderes Kaninchen, das seit 5 Stunden bereits inficirt war. Wiederholte Gaben von 5 ccm. in je 6stündigen Zwischenräumen einverleibt retteten noch Kaninchen, welche eine einzige Dosis des Heilserums nicht geheilt hatte.

Bei einer Reihe von Streptococcenkrankheiten des Menschen wurden mit diesem Serum Versuche angestellt. Bekanntlich spielt der Streptococcus eine wichtige Rolle in der Pathologie des Menschen. Er verursacht das Erysipel,

manche Phlegmonen, schwere Infectionen nach Operationen oder im Wochenbett, Anginen u. a. Mit anderen Bacterien vereint, komplicirt er die Diphtherie, den Scharlach, die Influenza, die Bronchopneumonie, die Tuberculose und steigert noch besonders deren Gefährlichkeit.

Die Versuche am Menschen ergaben günstige Resultate. Mit Rücksicht auf die geringe zur Verfügung stehende Quantität des Serums wurden nur die schwersten Fälle damit behandelt. Die Mortalität bei Erysipel, welche sonst etwa 5% beträgt, war bei 165 schweren Fällen nur 1—2%. Werthvoller als die Sterblichkeitsziffer ist jedoch für die Beurtheilung der Wirkung des Serums die Beobachtung der Aenderung der Symptome bei den schweren Fällen von Erysipel nach der Injection. Die Versuche wurden unter Leitung von Chantemesse ausgeführt.

Die Temperatur fällt je nach der Schwere des Falles mehr oder weniger rasch. 2 bis 3 Stunden nach der Einverleibung des Serums zeigt sich ein Temperaturaufstieg, aber am häufigsten fällt die Kurve rapid ab und erreicht in 24 Stunden die normale Höhe. Das Erysipel scheint wie „abgeschnitten“ durch eine einzige Injection, wenn dieselbe rasch stattfand. Ist die Krankheit schon weiter fortgeschritten, so schwindet das Fieber weniger rasch; es hält besonders zähe an beim wandernden Erysipel, welches wiederholte Einspritzungen nöthig macht. Der lokale Zustand bessert sich mehr oder weniger rasch je nach der Schwere der Infection, dem Momente des Einschreitens und der Menge des angewandten Serums. Bei im Anfang der Krankheit Behandelten war schon 3 Stunden nach der Injection die Röthung im Verschwinden. Die Abschuppung vollzieht sich geschwind und in grossen Schuppen. Auf die bei Erysipel oft vorkommende Albuminurie hat das Serum gleichfalls günstigen Einfluss.

Auch bei diesem Serum wurden einige Nebenwirkungen — Abscesse, urticariaähnliche Exantheme — ähnlich wie bei dem Diphtherieserum beobachtet. Die Menge des nothwendigen Serums hängt von der Schwere der Krankheit und dem Zeitpunkt des Eingreifens ab.

Bei Wochenbettfieber wurde ebenfalls wiederholt das Serum versucht und es zeigte sich hierbei ein deutlicher Unterschied in der Wirkung zwischen den Fällen, in denen Streptococcen allein vorhanden waren und zwischen den puerperalen Mischinfectionen. In 7 Fällen mit Streptococcen allein war die Mortalität = 0; in 3 Fällen von Mischinfection mit B. coli betrug dieselbe = 3 und in 5 Fällen, wo gleichzeitig neben den Streptococcen Staphyl. aureus und albus vorhanden war = 2.

In 10 Fällen von Streptococcenphlegmonen verschwand die Schwellung, die Lymphangoitis und die Lymphadenitis sehr rasch nach der Injection.

Bei pseudomembranösen Anginen mit Streptococcen vollzog sich unter der Serumbehandlung der Abfall des Belages sehr rasch. Auch bei einigen Fällen von Scharlach mit Streptococcen-Angina waren die Resultate günstig.

Durch eine Mischung der Diphtherie- und des Antistreptococcen-Serums wurden in einigen Fällen von Diphtherie, bei denen sich neben den Löffler'schen Bacillen Streptococcen fanden, ebenfalls sehr aufmunternde Resultate erzielt. Doch kann man denselben Zweck nach Marmoreck auch dadurch erreichen, dass man ein und dasselbe Pferd gegen beide Microben immunisirt. An Pferden, welche gegen Diphtherie immunisirt waren, zeigte sich eine ganz bedeutende Unempfindlichkeit dem Streptococcus gegenüber. Dosen, welche bei einem unbenutzten Pferde heftige Reaktionen hervorriefen, bewirkten bei diphtherieimmunisirten Thieren kaum eine Temperatursteigerung. Diese für die Praxis wichtigen Versuche der kombinirten Immunisirung werden, wie der Verf. mittheilt, m Institut Pasteur fortgesetzt.

Marmoreck beschränkt sich in seiner Publikation nur auf Anführung von Thatsachen und Beibringung von wirklichen Resultaten und erklärt ausdrücklich, sich jeder voreiligen Schlussfolgerung zu enthalten. Das Serum sei übrigens noch nicht zu jenem Grade von Heilkräftigkeit gelangt, bis zu welchem er es zu steigern hoffe.

7) Staphylococcen-Serum.

Viquerat benutzte zur Gewinnung seines Serums hauptsächlich Hunde und Ziegen. Es zeigte sich, dass keimfreie, filtrirte Bouillonkulturen des Staphyl. aureus nicht für Immunisirungszwecke angewendet werden konnten, da man es hier nicht mit einer specifischen Giftbildung zu thun hat. Das sterile Filtrat enthält allerdings pyogene Substanzen, doch kein specifisches Gift, keine Toxine; Giftfestigung ist also unmöglich.

Bei den Thierversuchen zeigte sich folgende Empfänglichkeitsscala für die Staphylococcen: das Pferd, der Hund, der Mensch, das Rind, die Ziege, das Schaf, das Kaninchen, das Meerschweinchen, zuletzt die Maus. Zur Immunisirung wurde meist die Behring'sche combinirte Methode angewendet.

Eine Bouillonkultur von Staphyl. aureus wurde mit abnehmenden Dosen von Jodtrichlorid versetzt und alle 2 bis 3 Tage Ziegen subkutan an der Brustseite injicirt; nach 3 Wochen wurde eine vollvirulente Kultur ohne Jodtrichloridzusatz vollkommen reactionslos vertragen. Zuletzt konnten 20 bis 30 ccm. Osteomyelitiseiter subkutan ohne Reaction injicirt werden. Auf diese Weise erhielt Viquerat ein Serum mit einem Werth von 1:500000, „denn 0.005 Staphylococcenheilserum genügten, um die tödtliche Minimaldosis beim Kaninchen unschädlich zu machen."

Die Ziege eignet sich nach den Erfahrungen von V. aus practischen und finanziellen Gründen am besten. Wenn auch nicht sehr empfänglich, so ist sie leichter und bequemer zu behandeln; sie reagirt zwar nicht sehr stark, aber tödtliche Zufälle kommen während der Immunisirungsperiode fast nie vor, was bei anderen grossen Thieren trotz aller Vorsicht so oft geschieht. Hunde und Pferde sind gegen den Staphyl. aureus so empfindlich, dass jeder Ueberschuss in den Dosen es tödten kann. Solche empfindliche Versuchsthiere für eine Krankheit zu immunisiren, ist allerdings schwierig und zeitraubend, doch ist dann auch der Immunitätsgrad um so grösser und fester.

Die Resultate, welche Viquerat mit dem Staphylo-

coccenheilserum von Ziegen beim Menschen erzielte, entsprach seinen Erwartungen fast in allen Fällen, wo es sich um reine Staphylococcen handelte. „Sehr weit vorgeschrittene Infectionen, meist Mischinfectionen, liessen natürlich im Stich. Doch übte die Serumtherapie stets einen guten Einfluss aus auf Beschränkung der Entzündung, Verschwinden der Lymphangitis. Blieb die Behandlung resultatlos, so handelte es sich um eine Infection durch andere Bacterien, besonders Streptococcen.“

In den Eiterherden, in den Abscessen, in den entzündlichen lymphatisochn Gefässen liessen sich nach der Injection des Serums folgende Veränderungen beobachten. „3 bis 4 Stunden nach der Injection beginnt das Verschwinden des so schmerzhaften Zuckens, die Haut lässt oberflächlich grosse Venen sehen, auch sieht sie nicht mehr so feuerroth sondern bläulich aus, die Spannung und das Fieber nehmen ab; nach 10 bis 12 Stunden findet ein Austreten des Blutes in grosser flockiger Form im Eiterherd statt, der Eiter sieht nicht mehr gelb, sondern violett aus, sodass die Kranken glauben, sie seien vom Brand ergriffen. Nach 15 bis 20 Stunden ist der Eiterherd nicht mehr empfindlich und lässt sich gut betasten. Die Lymphangitis verschwindet zuletzt, die lokale Anschwellung zieht sich zurück, statt deren ist eine leichte Verhärtung nachzuweisen, der Eiter von seinen entzündlichen, virulenten Eigenschaften befreit, wird einfach resorbirt. Untersucht man den Inhalt der Eiterbeule im Stadium der venösen Hyperämie des Herdes, so findet man mikroskopisch nebst vielen rothen Blutkörperchen auch eine grosse Anzahl von polynucleären Leukocyten; die Traubencoccen sind zum Theil in den Leucocyten enthalten, aber sie liegen auch frei im Transsudat, einige sind im Zerfall begriffen. Kulturell verflüssigten sie meistens die Gelatine nicht mehr, es wuchsen nur kümmerliche, oft farblose Kolonieen des Staphylococcus. Experimentell an Hunden, Kaninchen untersucht, gelang es mir nicht, eine Infection damit hervorzurufen.“

Nach der Ansicht von V. wirkt das Staphylococcenserum dadurch, dass es die Stoffwechselprodukte dieser Bacterien reizlos und unschädlich macht, in Folge dessen dann auch die Anlockung der Leucocyten verschwindet.

Was die Dauer der Immunität anbelangt, so scheint dieselbe nicht lange anzuhalten. „Ein an Panaritium erkranktes und mit Heilserum geheiltes Mädchen stach sich zwei Monate nachher mit einem Dorn in die Hand; es entstand wieder eine Eiterung mit reinen Staphylococcen; 5 ccm. Serum reichten aus, um sie in 3 Tagen vollständig zu heilen.“ Die Ziege war nach 3 Monaten bereits wieder empfänglich.

Weitere Anwendungen des Staphylococcenserums sind bis jetzt nicht bekannt geworden.

8) Tollwuth.

Babes und Lepp konstatirten schon im Jahre 1889, dass das Blut gegen Wuth immunisirter Hunde auf andere Thiere übertragend immunisirend wirkt. Die Hunde waren $^1/_2$—2 Jahre lang fortwährend reichlich geimpft und 4—6 mal mittelst Trepanation mit fixem Virus inficirt worden. 10 gr. Blut oder Blutserum dieser Thiere wurde 14 Tage lang täglich Hunden subkutan, manchmal auch intravenös injicirt und hierauf die Hunde mittelst Trepanation inficirt. Der grösste Theil der so behandelten Hunde überlebte die Infection oder aber die Thiere erlagen weit später als die Kontrolhunde, welche immer an typischer Wuth zu Grunde gingen. Auch nach erfolgter Infection mittelst Bisses und selbst mittelst Trepanation konnte der grösste Theil der Hunde durch die Seruminjection geschützt werden.

Diese absolut ungefährliche Methode, welche nicht weniger sicher als die Pasteur'sche Impfung (s. S. 18) ist, wurde von Babes auch beim Menschen angewendet, jedoch bis jetzt nicht allein, sondern nur in Verbindung mit dem Pasteur'schen Verfahren. Alle schwer am Kopf gebissenen Personen bekommen zu Beginn der Behandlung 2—3 Injectionen von Blut oder Blutserum immunisirter Hunde und dieselben werden noch 2—3 mal im Verlauf der Pasteur'schen Behandlung wiederholt. Babes hält diese Unterstützung der Pasteur'schen Behandlung mittelst Blutseruminjectionen für sehr wirksam. Dennoch konnte er sich bisher nicht entschliessen, gebissene Personen aus-

schliesslich mit Blutserum zu behandeln, „da es nicht gerechtfertigt erscheint, ein beim Menschen sicher wirkendes Rettungsmittel durch ein beim Menschen ohne Zuziehung der Pasteur'schen Methode noch nicht erprobtes Mittel zu ersetzen.“ Dagegen hält Babes dieses unschädliche Immunisirungsverfahren für geeignet zur Schutzimpfung von Hunden verwendet zu werden.

Tizzoni und Centanni hatten ebenfalls günstige Erfolge mit der Immunisirung mittelst Blutserums. Sie fanden, dass das Blut der geimpften Thiere früher immunisirende Eigenschaften enthält als das Nervengewebe, dass dagegen das Blut auch die immunisirende Eigenschaft früher verliert als das Nervengewebe. Die Verff. machten zunächst Kaninchen mittelst Blutserums höchst immunisirter Hunde giftfest und vermochten mit dem Blut dieser Kaninchen andere Kaninchen nach der Infection in jedem Stadium der Incubation bis zum Erscheinen der ersten Symptome der Rabies zu retten. Babes konnte allerdings diese Resultate trotz zahlreicher Versuche nicht konstant bestätigen.

Auch bei grösseren Thieren (Schafen und Hunden) liessen sich die am Kaninchen bei der Bereitung des Antirabiesserums gefundenen experimentellen Thatsachen beobachten, ja es gelang sogar bei den grösseren Versuchsthieren mit verhältnissmässig geringeren Dosen von Vaccin ein Serum von höherer Kraft zu erlangen. Ein solches Serum wirkte auf die Rabies-Infection beim Kaninchen ebenso wie Kaninchenserum. Tizzoni und Centanni waren ferner im Stande die immunisirende Kraft der gegen Rabies vaccinirten Thiere bis zu dem Grade zu verstärken, dass es fähig wird, auf den Menschen angewendet zu werden. Ein solches Serum zeigte auch in vitro neutralisirende Eigenschaften. Der höchste Werth, welcher bis jetzt erreicht wurde, befand sich zwischen 1 : 25 000 und 1 : 50 000, wobei dieser Grad immer durch die Menge des Serums bestimmt wird, welche bei dem trepanirten Kaninchen auf dauernde Weise die Entwickelung jeder Krankheitserscheinung zu verhindern vermag. Von einem Serum mit dem Werth von 1 : 25 000 würden also schon 0.08 ccm. genügen, um ein Kaninchen von 2 kg. Gewicht von der subduralen Infection mit Hunde-Virus zu retten.

Für einen Menschen von dem mittleren Gewicht von 70 kg. würde also die immunisirende Dosis nicht mehr als 2.80 ccm. betragen. Wenn man das Serum in festen Zustand bringt, wobei es sich vollkommen wirksam erhielt, so bekommt man ein Pulver von dem Werth von wenigstens 1 : 300 000, von welchem für den Menschen 0.23 g., löslich in dem 5 fachen seines Gewichts an Wasser, hinreichen würden.

Da der Mensch weniger empfänglich gegen Rabies als das Kaninchen ist und ausserdem bei diesem stets eine directe Infection in das Gehirn erfolgt, so sind nach der Ansicht der Verff. die Umstände beim Menschen für die Immunisation weit günstiger als beim Kaninchen.

Was die immunisirende Kraft des Blutes betrifft, so konnten die Autoren auch bei der Rabies das allgemeine Gesetz bestätigen, dass dieselbe in enger Beziehung zu der Menge des eingeführten Vaccins steht und einige Zeit nach der Vaccination anwächst, um dann langsam zurückzugehen. So besitzt am 5. Tage nach dem Ende der Impfung das Schaf eine Kraft zwischen 1 : 1000 bis 1 : 5000, am 10. Tage stieg der Immunisirungswerth des Serums auf 1 : 10 000, am 20. Tage auf 1 : 20 000 und am 26. Tage zwischen 1 : 25 000 bis 1 : 50 000. Von diesem Augenblick an scheint der Immunisirungswerth wieder langsam zu fallen, weshalb bis jetzt der günstigste Zeitpunkt für die Entnahme des Serums etwa der 25. Tag nach Ausführung der Vaccination zu sein scheint.

Die Verff. halten ihre Versuche für noch nicht abgeschlossen und glauben, dass sie durch Erhöhung der Dosis des Vaccins zu noch höheren Immunisirungswerthen gelangen, welche den Erfordernissen der Praxis noch mehr entsprechen.

Im Vergleich mit der Pasteur'schen Methode werden von Tizzoni und Centanni folgende Vortheile ihrer Methode angeführt: Wirksamkeit in jeder Periode der Incubation bis zum ersten Erscheinen der Symptome der Rabies; die Wirkung tritt fast augenblicklich ein: absoluter Mangel an Virulenz und an jeder sonstigen, schädlichen Wirkung; sehr schnelle Behandlung durch eine oder wenige Ein-

spritzungen von sehr geringen Mengen von Material; vollkommene Löslichkeit und daher schnelle Aufsaugung des letzteren und endlich seine lange Haltbarkeit in trockenem Zustand, sodass es mit Leichtigkeit auch versandt und daher von jedem Arzt in der Wohnung des Kranken angewendet werden kann.

9) Variola und Vaccine.

Landmann wollte die Frage untersuchen, ob sich in dem Blutserum von Individuen, welche Variola bezw. Vaccine überstanden hatten, Schutzstoffe finden, welche anderen Individuen einverleibt, dieselben gegen Variola schützen oder nach Ausbruch dieser Krankheit den Verlauf derselben günstig beeinflussen bezw. bei Vaccine gegen Vaccine schützen. Da es keine Infection giebt, für welche der Mensch und bestimmte Thiere eine grössere Empfänglichkeit besitzen als die Vaccine und da die durch Variola und Vaccine erworbene Immunität die höchste ist, welche überhaupt nach dem Ueberstehen einer Infectionskrankheit beobachtet wird, so durfte man in dem Vaccine- und Variolaserum wohl Schutzstoffe vermuthen.

Die erste Frage: Schützt Variolaserum gegen Variola? konnte nur bei einem Versuch geprüft werden. Einem 2jährigen Kind mit weit vorgeschrittenen Blattern wurden im Ganzen 25 ccm. Blutserum seines Grossvaters, welcher leichte Blattern überstanden hatte, injicirt, ohne Erfolg. Das Kind starb. Wegen der ungenügenden Versuche lässt Verf. diese Frage ungelöst, welche nur durch ein sehr grosses Material entschieden werden kann.

Die zweite Frage: Schützt Vaccineserum gegen Variola bezw. enthält es Heilstoffe? konnte ebenfalls noch nicht mit Sicherheit entschieden werden, da es nicht möglich war mit der erforderlichen Schnelligkeit einwandfreies Vaccineserum zu beschaffen. Ein 11 monatliches ungeimpftes Kind mit spärlichem Blatternexanthem erhielt 30 ccm. und ein 24 jähriger, angeblich im ersten Lebensjahre mit Erfolg geimpfter Mann, mit einem über den ganzen Körper verbreitetem Exanthem bekam 100 ccm. Serum eines Impfkalbes. In beiden Fällen war kein direct nachweisbarer

Einfluss auf den Krankheitsverlauf zu konstatiren, jedoch genasen beide.

Die umgekehrte Frage: Schützt Variolaserum gegen Vaccine? wurde durch 2 Versuche erörtert. 6 Wochen bezw. 6 Monate nach einer schweren Blatternerkrankung wurde durch Aderlass Blut entnommen. Das Serum wurde dann je einem Kind subkutan injicirt und dieselben 1 bezw. 2 Tage nach der Injection geimpft. Bei beiden Kindern bildeten sich vollständig regelmässig entwickelte Impfpusteln. Das Serum besass also keine Schutzstoffe gegen Vaccineinfection.

Einer genaueren Prüfung konnte die Frage unterzogen werden: „Enthält das Serum der gegen Vaccine immun gewordenen Individuen Schutzstoffe gegen diese Infection?" Die Versuche zeigten, dass trotz erworbener hochgradiger Immunität Schutzstoffe im Serum fehlen können, dass also zwischen erworbener Immunität und Anwesenheit von Schutzstoffen ein gesetzmässiger Zusammenhang nicht besteht.

Elliot prüfte die Beeinflussung von Variola durch Vaccineserum in 5 Fällen und erzielte dabei 4 Heilungen. Nach seiner Ansicht modificirt das Vaccineserum die Variola insofern, als die Papeln oder Vesikeln einen abortiven Verlauf nehmen und die Pusteln rasch eintrocknen, ohne Narben zu hinterlassen. In einem Falle folgte der Behandlung eine mit Fieber einhergehende multiple Abscedirung.

Beumer und Peiper konnten bei 5 Versuchen im Blute geimpfter Kälber keine Schutzkörper nachweisen, welche auf andere Kälber übertragen diesen Immunität zu geben vermochten, oder es sind nach ihren Versuchen wenigstens diese Schutzstoffe in solch' geringer Menge vorhanden, dass deren praktische Verwendung ausgeschlossen erscheint.

Rembold ging bei seinen Untersuchungen über den Nachweis von Schutzstoffen im Blutserum bei Vaccine von der durch die Erfahrungen an anderen Infectionskrankheiten wohl berechtigten Ueberzeugung aus, dass das einmalige Ueberstehen der Vaccine noch keine Schutzstoffe im Blute zurücklasse, mindestens nicht in einer Koncentration, welche

einen experimentellen Nachweis gelingen lassen würde. Rembold stellte sich daher die Aufgabe zu untersuchen, „ob nicht in ähnlicher Weise wie bei Diphtherie und beim Tetanus auch bei der Vaccine das Auftreten von Schutzstoffen, welches bisher bei nur einmaligem Ueberstehen der Krankheit nicht nachzuweisen war, durch nach längeren Zwischenräumen wiederholte, soweit möglich in ihrer Virulenz sich steigernde Infectionen erzielt werden könne.“ Da eine qualitative Steigerung der Virulenz nach unseren jetzigen Kenntnissen nicht möglich war, so wurde wenigstens eine quantitative Steigerung der Infection durch jedesmalige Vergrösserung der Impfflächen versucht.

Zur Gewinnung des Serums wurden Ziegen benützt. Das Resultat der Versuche war folgendes:

Uebertragung von Serum nach einmaliger erfolgreicher Impfung. Verhältniss von Serummenge zu Körpergewicht 1 : 2500. Voller Erfolg der 24 Stunden nachher erfolgten Vaccination.

Uebertragung von Serum nach 4 Infectionen, worunter eine erfolgreiche, 1 : 1600. Vaccination nach 24 Stunden ohne Erfolg. Wiederholte Vaccination nach $^1/_4$ Jahr mit Erfolg.

Uebertragung von Serum nach 3 Infectionen, wovon eine erfolgreiche, 1 : 4500. Vaccination nach 24 Stunden mit vollem Erfolge.

Uebertragung von Serum nach 5 Injectionen, worunter eine erfolgreiche, 1 : 1200. Vaccination nach 24 Stunden mit reducirtem Erfolge.

Es zeigte sich also, dass sich eine erhebliche Bildung von Schutzstoffen im Blute auch durch in grösseren Zwischenräumen und mit quantitativer Steigerung wiederholte Infectionen nicht erreichen lässt. Nach der Ansicht von Rembold wird die Erstrebung dieses Zieles erst dann ins Auge gefasst werden können, wenn nach Auffindung des Erregers der Pockenprocesse Methoden gefunden sein werden, mittelst deren man seine qualitative Virulenz zu steigern in der Lage ist. Dagegen scheinen die Versuche, in welchen relativ grosse Mengen Serum einverleibt wurden (1 : 1200—1600) dafür zu sprechen, dass überhaupt der Nachweis von Schutzstoffen bei der Vaccine möglich ist.

10) Tuberculose.

Bei der Tuberculose wurde anfangs Blutserum von Thieren, welche eine angeborene Immunität gegen diese Krankheit besitzen, verwendet. Wie schon erwähnt (S. 38), haben eine grosse Reihe von Versuchen, welche besonders von Behring und Nissen angestellt wurden, gezeigt, dass die Thiere, welche eine solche angeborene Immunität besitzen, kein Blut liefern, mit dem man andere Thiere immunisiren oder heilen kann. Da es sich hier in der That um ein Gesetz zu handeln scheint, so dürften die Versuche einiger französischer Autoren, welche über günstige Erfolge bei Tuberculose durch Injection von normalem Hunde- und Ziegenserum berichteten, noch keineswegs einwandsfrei erscheinen. Bei einer Nachprüfung konnten diese Angaben auch nicht bestätigt werden.

Neuerdings machten Hericourt und Richet in der Société de biologie Mittheilungen über Versuche mit dem Serum künstlich immunisirter Thiere. Die Autoren injicirten je 2 Meerschweinchen normales Esel-Serum, dann Serum eines einen Monat vorher mit virulenter menschlicher Tuberculose geimpften Esels, ferner Milch einer mit Tuberculin gespritzten Eselin und endlich Serum einer mit Tuberculin behandelten Eselin ein. Weitere 5 Meerschweinchen dienten als Kontrolthiere. Allen Thieren wurden Impfungen mit virulenten Tuberkelbacillen vom Menschen gemacht. Aus dem Vergleich des sinkenden Körpergewichts ergab sich: 1) dass das Serum mit Tuberculin behandelter Thiere ebenso toxisch wirkt, wie Tuberculin selbst, 2) dass das normale Serum schon einen schützenden Einfluss gegen die Entwicklung der Tuberculose hat und 3) dass dieser Schutz in noch viel höherem Maasse durch Serum eines vorher mit Tuberculose inficirten Thieres ausgeübt wird.

Die Verff. inficirten dann einen Hund mit Tuberkelbacillen durch Injection ins Blut, nachdem vorher durch Waschung das Tuberculin entfernt war, und entnahmen dem Thiere am 6. Tage, ehe noch die Infection activ geworden war, Serum. Damit wurde eine tuberculöse Frau behandelt, deren beide Lungen befallen waren und die im Sputum zahlreiche Tuberkel-

bacillen hatte. Sie erhielt zunächst 0.1 ccm. des Serum, dann 1 ccm., später 2 ccm. Es wurde eine lokale Besserung des Befundes und eine so starke Abnahme der Tuberkelbacillen konstatirt, dass dieselben zuletzt nur noch mühsam zu finden waren.

Schon früher hatten Tizzoni und Centanni mit dem Blutserum von Meerschweinchen, welche mit Tuberculin behandelt worden waren, einige Versuche angestellt. Sie injicirten zunächst bei 2 Meerschweinchen in die Peritonealhöhle eine gewisse Menge von dem Blutserum eines tuberculösen, mit Tuberculin behandelten Meerschweinchens und 24 Stunden später eine sehr reichliche Suspension von Tuberkelbacillen in die Jugularvene.

Beide Meerschweinchen starben, allerdings ziemlich spät, in der 17. bezw. 18. Woche, während ein Kontrolthier in der 5. Woche einging. Bei der Section zeigte sich bei dem einen diffuse Tuberculose, die aber erst in der letzten Zeit seines Lebens entstanden war; bei dem anderen zeigte sich nur eine mässige Zahl von Knötchen in der Lunge. Durch öftere Wiederholungen der Injectionen hofften die Verff. jedoch noch bessere Erfolge zu erzielen.

Von der wiederholt konstatirten Thatsache ausgehend, dass Tuberculose durch ein intercurrentes Erysipel gebessert oder sogar geheilt wurde, machte Emmerich Versuche über den Einfluss der künstlichen Erysipelinfection des Kaninchens, wobei sich ein deutlicher Stillstand des tuberculösen Processes zeigte. Verf. hofft, dass es durch Anwendung des coccenfreien Erysipel-Heilserums von immunisirten Schafen gelingen wird die menschliche Tuberculose wenigstens temporär zum Stillstand zu bringen. Mit demselben Heilserum erzielte Emmerich nach neueren Mittheilungen auch günstige Heilerfolge bei Krebs.

In neuester Zeit berichtet Maragliano über seine Resultate der Behandlung der Lungentuberculose mittelst eines Tuberculose-Heilserums. Zu den Immunisirungsversuchen wurden Hunde, Esel und Pferde benützt, denen in langsam steigenden Dosen nicht lebende Tuberkelbacillen, sondern stark wirksame Toxine derselben einverleibt wurden. Auf eine quantitative Bestimmung des Immunisirungswerthes

seines Serums an Versuchsthieren, ähnlich wie bei Diphtherie, verzichtet M., da er der Ueberzeugung ist, dass die Wirkung des Toxins und der Wirkungswerth des Serums, sowie auch der Antheil des Organismus der Versuchsthiere keine konstanten Grössen sind.

Verf. bestimmte die Stärke des Serums daher am Menschen. „Wenn man einem an Tuberculose erkrankten Menschen Tuberculin und Serum in genügender Quantität einspritzt, so kommt weder eine lokale noch eine allgemeine Reaction zu Stande, während eine gleiche Quantität von Tuberculin allein eine lokale und allgemeine Reaction hervorruft.“ Die Wirksamkeit des Serums wird also nach seiner Fähigkeit, die toxische Wirkung des Tuberculins zum Schwinden zu bringen, beurtheilt.

Was die Wirkung des Serums auf den Körper betrifft so konnte Verf. nach den Injectionen stets eine mehr oder weniger bedeutende Leucocytose beobachten. In einigen Fällen erschien einige Stunden nach einer Einspritzung von 100 ccm. Serum eine leichte Peptonurie. Die allgemeine Ernährung erfährt im Ganzen einen günstigen Einfluss. Bei stark abgemagerten Personen war die Gewichtszunahme manchmal eine ausserordentlich grosse.

Dosen von 1 ccm. riefen bei Gesunden und fieberlosen Tuberculösen keine, grössere Dosen dagegen vorübergehende Temperaturerhöhungen hervor, welche jedoch individuell verschieden stark waren. Auf die lokalen tuberculösen Processe übt das Serum nach den Erfahrungen des Verf. einen günstigen Einfluss aus, doch nur dann, wenn keine Mischinfection vorhanden ist.

Im Ganzen berichtet Maragliano über 76 Fälle von Lungentuberculose in den verschiedensten Stadien, von denen eine grosse Anzahl durch die Serumbehandlung nach seiner Ansicht geheilt oder wenigstens gebessert wurde. Ein sicherer Erfolg zeigte sich, wie natürlich, nur in solchen Fällen, bei denen noch keine zerstörenden tuberculösen Processe vorhanden sind. Contraindicationen besitzt die Serumtherapie nach dem Verf. überhaupt keine. Sie ist in jeder Form der Lungentuberculose angebracht; sie kann immer nützlich, nie schädlich sein. Verf. glaubt, dass man

mit einem zweckmässig zubereiteten Tuberculoseheilserum in den umschriebenen und fieberlosen Formen der Lungentuberculose sehr deutliche, in den schweren Fällen oft bemerkenswerthe Besserungszustände erreichen kann.

Natürlich kann erst durch eine grosse Anzahl von Fällen darüber entschieden werden, inwieweit diese Angaben Maragliano's sich bestätigen werden.

Wernicke hat auf Veranlassung von Behring einer neuerdings erfolgten Mittheilung Behring's[1] zufolge mit Erfolg den Versuch unternommen, im Blute solcher Personen, die lange Zeit mit Tuberculin behandelt waren, das Antituberculin nachzuweisen. Bei Versuchsthieren wurde das Vorhandensein desselben von Behring und Knorr konstatirt. Der Nachweis geschah in der Art, dass man Meerschweinchen in einem bestimmten Stadium der tuberculösen Erkrankung sicher tödtliche Tuberculindosen zum Theil mit, zum Theil ohne Serum unter die Haut spritzte.

Blieben dann die Serumthiere alle am Leben, während alle Kontrolthiere in kurzer Zeit starben, so galt das als ein Beweis für die Anwesenheit von Antitoxin im Serum. Für ein solches Experiment, sowie für die Herstellung eines Tuberculose-Heilserums ist es natürlich nothwendig, qualitativ und quantitativ das Tuberculosegift zu bestimmen, was durch die Arbeiten R. Koch's über das Tuberculin leicht möglich ist.

11) Syphilis.

Auch hierbei wurden anfänglich Versuche mit dem Blutserum natürlich immuner Thiere beim Menschen ausgeführt. Tommasoli spritzte bei 6 Fällen von Syphilis Lammblutserum und zwar in täglichen Dosen von je 2 bis 8 ccm. ein. Mit den Injectionen wurde nicht früher aufgehört als bis die luetischen Symptome verschwunden waren. 5 Kranke befanden sich im secundären Stadium, der sechste

---

[1] Leistungen und Ziele der Serumtherapie. Vortrag gehalten in der ersten allgemeinen Sitzung der 67. Versammlung Deutscher Naturforscher und Aerzte in Lübeck. (Deutsche med. Wochenschrift 1895. No. 38).

hatte, nachdem er dies überstanden, eine luetische Periostitis. Tommasoli gewann den Eindruck, dass unter dem Gebrauch dieser Injectionen die vorhandenen luetischen Symptome bedeutend schneller heilten als durch irgend eine andere Methode.

Eine Nachprüfung von Kollmann ergab keine Bestätigung dieser Befunde. K. benutzte zu seinen Versuchen das Blut vom Hund, Kaninchen, Kalb und Hammel, das unter aseptischen Kautelen in sterilen Gläsern aufgefangen wurde. Bemerkenswerth ist, dass in einem Falle eine von der Einstichstelle ausgehende scharlachartige Hautröthung beobachtet wurde, ähnlich wie es bei dem Diphtherieserum wiederholt vorkommt, ein Beweis, dass solche Exantheme nichts mit dem Gehalt des Serums an Antitoxinen zu thun haben. Sonst wurden die Einspritzungen des Serums in Einzeldosen bis zu 6 ccm. ohne jede Störung örtlicher oder allgemeiner Art ertragen. Die Versuche wurden bei drei luetischen Patienten ausgeführt, wobei keinerlei günstige Beeinflussung der Syphilis wahrnehmbar war. In zwei Fällen, bei denen vor dem Ausbruch der sekundären Erscheinungen die Seruminjectionen gemacht wurden, vermochten dieselben das Auftreten der sekundären Lues nicht zu verhindern und beide zeigten, trotzdem sie nachträglich reichlich mit Quecksilber behandelt worden waren, Recidive. Der 3. Fall (sekundäre Lues, etwa ein Jahr nach der Infection) blieb vollkommen unbeeinflusst, trotzdem im Ganzen 25 ccm. Hammelserum innerhalb von 17 Tagen injicirt worden war. Dagegen brachte eine interne Sublimatbehandlung in 9 Tagen eine sehr auffällige Besserung der Erscheinungen.

Héricourt und Richet machen über 2 Fälle schwerer Syphilis Mittheilung, welche der gewöhnlichen Therapie trotzten, dagegen angeblich nach Injection von Hundeserum sich besserten und namentlich die specifische Wirksamkeit der gewöhnlichen Behandlung zur Geltung kommen liessen. Es zeigte sich, dass das Hundeserum weit wirksamer war, nachdem dem Hunde Blut eines frischen Syphilitikers im Stadium der Roseola injicirt worden war. Eine Bestätigung dieser Angaben ist noch abzuwarten.

12) Schlangengift.

Calmette machte eine grosse Reihe von Versuchen mit dem Gift verschiedener Schlangen sowie mit den Antitoxinen desselben, welche sowohl wegen ihrer werthvollen, wissenschaftlichen Beiträge für die Kenntniss der Giftfestigung und der Serumtherapie als auch ihrer praktischen Bedeutung näher ausgeführt werden sollen.

Verf. verschaffte sich das Gift von einer grossen Anzahl von Giftschlangen aus allen Theilen der Erde, die er theilweise im Laboratorium hielt. Hierbei stellte er fest, dass das Gift der einzelnen Schlangenarten sowohl in seiner Giftigkeit sehr verschieden war, als auch dass die Wirksamkeit des Giftes bei ein und derselben Schlange je nach der Dauer des Fastens derselben schwankte. Je länger die Schlange nicht mehr gebissen hatte oder je länger das Fasten gedauert hatte, um so stärker war das Gift. Was die Empfänglichkeit der Versuchsthiere für das Schlangengift betrifft, so zeigten sich hierbei grosse Differenzen. Meerschweinchen zeigten sich empfänglicher als Kaninchen und Hunde. Die tödtliche Dosis für Meerschweinchen schwankte bei den einzelnen Schlangenarten zwischen 0.05 und 0.3 mgr., bei Kaninchen zwischen 0.3 und 3 mgr.

Die Versuche mit solchen thierischen Giften sind deshalb sehr bequem, weil der Tod sehr rasch und sicher eintritt. Ausserdem ist das Schlangengift physikalischen Einflüssen (Wärme, Licht und dergl.) gegenüber viel widerstandsfähiger als die Bacterientoxine. So schädigt z. B. ein Erwärmen auf 80 bis 90° die Wirkung des Giftes gar nicht.

Für Immunisirungszwecke wurden Kaninchen und Meerschweinchen zuerst ganz schwache und dann allmählich steigende Dosen des Giftes injicirt. Auf diese Weise erhielt Calmette ein hochwirksames Serum, welches sehr grosse Mengen von Schlangengift neutralisirte. So paralysirten 5 Tropfen eines Kaninchenserums die doppelte tödtliche Dosis des Schlangengiftes vollständig. Auf dieselbe Weise wurden 2 Esel immunisirt, deren Serum in Dosen von $^1/_2$ ccm. 1 mgr. Gift zerstörte. Ferner hatte dasselbe auch heilende Eigen-

schaften, indem 4 ccm. 1 Stunde nach der Intoxication injicirt genügten, um Thiere von der sonst in 3 Stunden sicher tödtlichen Dosis zu retten.

Alle untersuchten Schlangengifte wurden bei Zusatz von sehr schwachen Chlorkalklösungen oder von Goldchloridlösungen unwirksam. Waschungen und subkutane lokale Injectionen von Chlorkalklösung sind daher bei jeder Art von Schlangenbiss empfehlenswerth. C. empfiehlt als Behandlung des Schlangenbisses Waschen der Wunde mit so frisch wie möglich hergestellter Chlorkalklösung, Abschnüren des gebissenen Gliedes oberhalb der Bissstelle und darauf rings um die Bisswunde 8—10 Injectionen von Chlorkalklösung zu je 1 ccm. Hat man antitoxisches Serum, so spritzt man 20—30 ccm. unter die Bauchhaut.

Bekanntlich sind manche Thiere wie die Zibethkatze, das Schwein, der Igel gegen Schlangengift völlig unempfänglich. Das Schwein frisst sehr gerne Schlangen und man richtet dasselbe in manchen Ländern zur Vernichtung der Schlangen ab. C. fand, dass ein junges Schwein eine für einen grossen Hund sicher tödtliche Dosis sehr gut ertrug; trotzdem zeigte das Schweineblutserum gegenüber dem Schlangengift keinerlei antitoxische Eigenschaften. Das Blutserum der Zibethkatzen, welche ebenfalls grosse Dosen von Schlangengift gut ertragen, hatte dagegen gewisse, wenn auch nicht starke, giftparalysirende Eigenschaften.

Normales Blutserum vom Menschen, Pferd, Schwein, Kalb, Rind, Kaninchen und Meerschweinchen zeigte keinerlei giftzerstörende Eigenschaften. Dagegen zeigte das Serum von 2 Hunden die Eigenschaft in vitro Schlangengift zu zerstören.

Calmette prüfte dann weiter eine ganze Reihe von antitoxischen Serumarten auf ihre Wirksamkeit gegenüber dem Schlangengift und anderen Toxinen. Das Diphtherieantitoxin war unwirksam gegenüber dem Schlangengift, dem Tetanusgift, dem Ricin und Abrin. Tetanusantitoxin dagegen war wirksam in vitro gegenüber dem Schlangengift, unwirksam dagegen für Ricin und Abrin; im Thierkörper entfaltete das Tetanusantitoxin dem Schlangengift gegenüber aber nur geringe schützende Eigenschaften. Antiabrinserum

war in vitro antitoxisch für Schlangengift, schützte dagegen ein Thier nicht gegen Intoxication mit Schlangengift. Die gegen Abrin gefestigten Thiere waren milzbrandimmun, doch hatte das Antiabrin keinen Einfluss auf die Milzbrandkrankheit. Andererseits waren milzbrandimmune Thiere relativ immun gegen Abrin, doch hatte ihr Serum keinerlei antitoxische Eigenschaften für Abrin.

Das Serum von Thieren, die gegen Erysipelstreptococcen immun waren, zeigte sich giftzerstörend in vitro für Schlangengift, vollkommen unwirksam bei anderen Giften. Geringere Schlangengift-zerstörende Eigenschaften besass auch das Serum von Thieren, die gegen den Choleravibrio immunisirt waren.

Thiere, welche mit steigenden Dosen von Heubacillus, Prodigiosus, B. coli behandelt waren, lieferten ein Serum, das für kein bekanntes thierisches oder Bacteriengift antitoxische Stoffe besass. Während das Serum von Thieren, die gegen das Wuthgift immunisirt waren, in vitro das Gift zerstörte, besass dasselbe Serum keinerlei schützende Eigenschaften gegen die Wuthinfection bei Thieren; indess hatte solches Tollwuthantitoxin stark Schlangengift-paralysirende Eigenschaften in vitro und auch schützende Eigenschaften im lebenden Thierkörper. Merkwürdigerweise waren Hunde, die für Tollwuthinfection hochgradig immunisirt waren, deren Serum anderen Thieren injicirt dieselben dadurch gegen eine Intoxication mit Schlangengiften schützte und deren Serum in vitro das Schlangengift zerstörte, selbst empfänglich für eine Schlangengiftintoxication.

Es zeigt sich also, dass wie wir schon früher ausgeführt haben (S. 42), der Begriff der specifischen antitoxischen Eigenschaft eines Blutserums insofern zu modificiren ist, als ein und dasselbe Serum verschiedenen Giften gegenüber antitoxisch wirken kann. Die grösste antitoxische Kraft entfaltet ein Serum aber immer gegen sein Toxin, d. h. gegen das Gift, gegen welches das Thier, von dem das Serum stammt, immunisirt worden ist.

Fraser berichtet im British medical journal über Versuche von Immunisirung von Thieren gegen Schlangengift, welche eine vollkommene Bestätigung der von Calmette

ausgeführten Untersuchungen liefern. Durch vorsichtige Steigerung der Giftdosen brachte er Kaninchen so weit, dass sie schliesslich das 30—50fache der Dosis letalis minima ohne Vergiftungserscheinungen vertrugen. Während des Immunisirungsprocesses nahmen die Thiere an Gewicht zu. Mit dem von diesen Thieren gewonnenen Blutserum, welches Verf. „Antivenene" nennt, wurden Versuche über seinen Immunisirungswerth angestellt.

Wurden 0.00026 gr. (die sicher tödtliche Dosis letalis) des Kobragiftes mit Antivenene gemischt unter die Haut gespritzt, so ergab sich, dass $\frac{1}{250}$ ccm., pro Kilogramm des Gewichts des Versuchsthieres genügten, um den Tod zu verhindern. Bei der doppelten tödtlichen Minimaldosis bedurfte es dagegen 0,6 ccm., bei der 4fachen 2 ccm. p. kg. für denselben Zweck.

Zur Heilung war 0.8—1.5 ccm. pro Kilogramm Antivenene nöthig, um noch eine halbe Stunde nach Injection der Dosis letalis minima des Kobragiftes die Thiere, obwohl sich bereits die ersten Erscheinungen der beginnenden Intoxication bemerklich machten, zu retten.

Fraser hofft, seine Versuche im grösseren Massstabe bei dem Pferd fortsetzen zu können und schliesslich in dem Antivenenum ein Mittel gegen Schlangenbiss beim Menschen zu erhalten. Die Versuche haben besonders für England praktische Bedeutung, da in Indien jährlich etwa 20000 Menschen in Folge von Schlangenbissen sterben.

V. Anwendung der Serumtherapie in der Thiermedicin.

1) Schweinerothlauf.

Die ersten Versuche einer Blutserumtherapie bei Schweinerothlauf wurden von Emmerich, Mastbaum und Tsuboi ausgeführt. Ein Schwein wurde durch Injection von Rothlaufbacillenkulturen immunisirt und von dem geschlachteten Thier der grösste Theil des Blutes, des Muskel- und Organsaftes durch Auspressen entnommen. Das Serum, sowie der filtrirte Gewebssaft wurde mit Alkohol versetzt, das ausgefallene Eiweiss rasch abfiltrirt, ausgepresst und mit Glycerin verrieben. Mit diesem Stoffe wurden eine Reihe von Versuchen ausgeführt, welche jedoch keine entscheidenden Resultate ergaben, da offenbar sowohl die Impflinge als die Kontrolthiere natürlich seuchenfest waren.

Eine in der Praxis viel angewandte und bewährte Methode hat Lorenz angegeben. Wenn man Thieren (Kaninchen oder Schweinen), die auf irgend welche Weise gegen Schweinerothlauf immunisirt wurden, eine oder mehrere kräftige Injectionen virulenter Rothlaufkulturen applicirt, so findet man, dass das Serum des diesen Thieren 2—4 Tage oder auch noch länger nach der letzten Injection entnommenen Blutes Heilkraft gegen Schweinerothlauf besitzt. Wenn man einen Tropfen solchen Serums einer Maus subkutan injicirt und dieselbe zugleich mit Rothlauf impft, so bleibt die Versuchsmaus gesund, während Kontrolmäuse nach 2—4 Tagen sterben.

Besonders bemerkenswerth ist, dass zur Gewinnung von Heilserum nicht etwa schon das Blut immun gewordener Thiere genügt. So ist z. B. das Blut von Schweinen, welche eine spontane Rothlauferkrankung oder das Blut von Schweinen und Kaninchen, welche eine künstliche Infection

glücklich überstanden, ohne Wirkung. Erst wenn man die Thiere, nachdem dieselben Immunität erlangt haben, von Neuem inficirt, zeigt sich in ihrem Blut heilkräftiges Serum, und zwar um so stärker, je virulenter die angewandten Kulturen und in je grösserer Menge dieselben zur Anwendung kommen. In dem Blutserum der so behandelten Thiere bleibt übrigens die Heilkraft auch nicht dauernd, sondern sie erlischt darin nach und nach wieder und ist schon nach einigen Wochen gänzlich verschwunden, ohne dass die Thiere dabei ihre Immunität einbüssen.

Mit Recht bemerkt nach diesem interessanten Befund Lorenz, dass wir die gegen Rothlauf erworbene Immunität nicht auf das Vorhandensein eines Schutzkörpers im Blutserum zurückführen dürfen, „dieselbe scheint vielmehr in der Fähigkeit der Thiere zu beruhen, einen solchen gewissermassen als Reaction auf eine neue Infection hin zu bilden.“

Das Verfahren, dessen sich Lorenz zur Gewinnung des Heilserums bedient, ist folgendes: Man injicirt den Kaninchen zunächst auf 1000 Gewichtstheile Körpergewicht 1 Gewichtstheil Heilserum, 2 Tage darauf 0.3 Rothlaufkultur und 12—14 Tage später nochmals 0.3 oder auch etwas mehr Kultur. Diese Injectionen werden sämmtlich subkutan ausgeführt. Wenn man dann die Thiere nach 10 Tagen und später auf Immunität prüft, so findet man, dass sie sowohl intravenöse Kulturinjectionen gut ertragen, als auch, dass ihr Blutserum nach solchen stets Heilkraft besitzt. Auch bei Schweinen, welche nach dieser Methode künstlich immunisirt waren, liess sich ein wirksames Heilserum gewinnen.

Für die Zwecke der Praxis gelang es Lorenz aus dem Heilserum eine Flüssigkeit herzustellen, welche die wirksame Substanz enthält. Das fertige Präparat enthält ausser diesen aus dem Serum gewonnenen Theilen noch 30 Proc. Glycerin und 40 Proc. Wasser, ist fast klar, in Wasser löslich, dabei unveränderlich (auch bei Sommerwärme) und ein Jahr und länger haltbar. Es hat etwa nur ein Fünftel des Volumens des verarbeiteten Serums. Dieses Dauerpräparat wird den Impflingen in bestimmten Mengen (1 ccm. auf 10 kg. Lebendgewicht) injicirt und

5—7 Tage darnach denselben eine virulente Rothlaufkultur eingespritzt. Schweine, die man höhergradig und auf längere Dauer immunisiren will, erhalten noch eine zweite Kulturinjection. Zur Prüfung der Wirksamkeit des Serums eignen sich Hausmäuse und Kaninchen. Erstere erhalten auf 10 gr. Körpergewicht 0.01 ccm. des Serumpräparates und $^1/_4$ bis 1 Stunde später Rothlaufkultur injicirt. Bei einer Nachprüfung des Lorenz'schen Verfahrens zeigte Sander, dass 0.01 ccm. des Serums genügten, um weisse Mäuse vor der 24 Stunden später applicirten Bacterieninfection zu schützen. Wurde dagegen das Serum $^1/_2$ Stunde später als die Bacterien eingespritzt, so wurde der Tod nicht verhindert, nur etwas verzögert. Auch Schweine wurden mit Erfolg durch Serum vorbehandelt und bekamen nur leichte lokale Reactionen.

Was den Verlauf der Impfversuche betrifft, so ist derselbe nach einer Mittheilung von Lorenz ein günstiger; das Verfahren konnte ohne Gefahr für die Impflinge angewendet werden und gewährte einen genügenden Impfschutz. In der Zeit vom Dezember 1891 bis Herbst 1893 wurde die Schutzimpfung im Ganzen an 294 Schweinen in den verschiedensten Gegenden Deutschlands ausgeführt. Infolge der Impfung ist nur ein Schwein leicht erkrankt. Bei der Impfung waren 12 Schweine bereits rothlaufkrank, davon sind 6 genesen, 3 nothgeschlachtet worden, 1 ist chronisch erkrankt und 2 sind verendet. Spätere Erkrankungen wurden in den schutzgeimpften Beständen nicht beobachtet, auch nicht in denjenigen, in welchen kurz vor der Impfung die Rothlaufseuche aufgetreten war.

2) Brustseuche der Pferde.

Die Brustseuche der Pferde gehört zu denjenigen Infectionskrankheiten, deren einmaliges Ueberstehen vor einer zweiten Erkrankung schützt. Hell kam deshalb auf den Gedanken die bacterientödtenden bezw. antitoxischen Eigenschaften des Blutserums zur Bekämpfung der Brustseuche der Pferde praktisch zu erproben. Da eine künstliche Immunisirung gegen die Brustseuche nach unseren jetzigen Kenntnissen noch nicht möglich ist, so bediente er sich des Blutserums solcher Pferde, welche vor kürzerer oder längerer

Zeit (2 Monate bis 4 Jahre) die Brustseuche durchgemacht, welche also eine natürliche Immunität erlangt hatten.

Unter antiseptischen Kautelen wurden den Pferden mittelst Aderlass grössere Mengen Blut entnommen und in hohen Glascylindern aufgefangen. Das ausgeschiedene Blutserum wurde dann den Impflingen in einmaligen Dosen von 40, ausnahmsweise 80 gr. subkutan injicirt. Die meisten Pferde erhielten im Verlaufe von ca. 3 Wochen im Ganzen 200—240 gr. Die Versuche wurden bei den Pferden eines Husarenregiments ausgeführt, unter welchen kurz vorher die Brustseuche zum Ausbruch gekommen war. Es wurden im Ganzen 54 Pferde mit Blutserum behandelt; unter diesen fanden sich 3 Thiere, welche seit dem 3., 4. und 8. Tage brustseuchekrank waren und einmal je 40 gr. Blutserum erhielten. Bei diesen 3 Pferden gestaltete sich der Verlauf in jedem Falle günstig. Bei den gesunden Pferden trat nach den beiden ersten Impfungen, welche mit Blut von den vor längerer Zeit durchseuchten Pferden gemacht wurden, keine Reaction ein; bei der 3. und 4. Impfung aber, als Blutserum von den erst 2 Monaten durchseuchten Pferden zur Verwendung kam, stellte sich geringgradiges, nur kurze Zeit andauerndes Fieber ein, welches bei noch späteren Impfungen gänzlich ausblieb. Bei keiner der Escadrons des Regiments kamen nach Beginn der Impfungen wieder Brustseuchefälle vor. Ausserdem erscheint ein Fall bemerkenswerth, in welchem die in der Entwicklung begriffene Brustseuche durch frühzeitige und beträchtliche Seruminjectionen kupirt wurde.

Hell betont, dass zu erfolgreichen Schutzimpfungen mehrmalige Injectionen nöthig sind und dass durch frühzeitige und beträchtliche Seruminjectionen die frischen Fälle von Brustseuche geheilt werden können.

Nach den Veröffentlichungen Hell's sind von einer Anzahl anderer Thierärzte die Brustseucheimpfungen mit gutem Erfolg angewandt worden (Wittig, Eichhorn, Toepper). Bemerkenswerth sind hierbei die Versuche von Toepper, welcher zu ermitteln suchte, welches die zweckmässigste Art für die Herstellung des Serums ist. Es zeigte sich, dass das von 4 Liter Blut gewonnene Blutserum

zwischen 300 und 1500 gr. schwanken kann. Die Art der Aufbewahrung (Eiswasser und geringe Aussentemperatur) kam hierbei besonders in Betracht, dann aber auch die Zeit des Aderlasses, vor oder nach der Arbeit oder Fütterung, sowie Alter, Rasse, Geschlecht des Thieres, dem das Blut entnommen war.

Um zu einer schnelleren und ergiebigeren Gewinnung von Serum zu gelangen, benützte Steffens die Oxalsäure, welche bekanntlich in einer Menge von 1 : 1000 die Gerinnung des Blutes verhindert. In einen desinficirten Cylinder wurde eine 0.9proc. Lösung von chemisch reiner Oxalsäure (1 : 9 Theile Blut) vor dem Auffangen des Blutes gefüllt, der Cylinder sorgfältig bedeckt und vorsichtig einige Male umgewendet, um eine gleichmässige Mischung der Säure mit dem Blute zu bewirken. Es bildete sich eine Schicht aus rothen Blutkörperchen und darüber eine Schicht des klaren, gelblichen Plasmas.

Die Benützung des Plasmas hat den Vortheil, dass die Impfung wesentlich vereinfacht wird, dieselbe schon nach wenigen Stunden vorgenommen und der Impfstoff gleich in grösserer Menge gewonnen werden kann. Ein Unterschied zwischen dem gewöhnlichen Serum und dem durch Zusatz von Oxalsäure gewonnenen konnte nicht konstatirt werden. Die Menge des gewonnenen Serums schwankte zwischen 800 und 1050 gr. auf 2 Liter Blut.

Vielleicht dürfte sich auch bei der Serumbereitung bei Diphtherie der Zusatz von Oxalsäure oder, was denselben Zweck erfüllt, von Citronensäure empfehlen, um die Gewinnung des Serums aus dem Blut möglichst vortheilhaft zu gestalten. Man könnte auch, wie Delbet in der Sitzung der Académie de médecine vom 2. Juli (Semaine médicale 1895, Nr. 34) vorschlug, das ganze, durch den Oxalsäurezusatz flüssig gebliebene Blut zu Injectionen verwenden, sodass man dann von einer „Blut“-therapie statt von einer Serumtherapie reden könnte. Die geringe Menge der zugesetzten Oxalsäure ist jedenfalls unschädlich, da dieselbe pro ccm. nur 0.001 gr., in 20 ccm. also nur 0.02 gr. betragen würde.

Litteratur.

Abel. Ueber die Schutzkraft des Blutserums von Diphtheriereconvalescenten und gesunden Individuen gegen tödtliche Dosen von Diphtheriebacillenkulturen und Diphtheriebacillengift bei Meerschweinchen. Centralbl. für Bact., Bd. XVII. 1895.

Arloing. A propos de la spécifité du Pneumobacillus liquefaciens bovis. Bullétin de la Société centrale de médecine vétérinaire. 1893.

Aronson. Die Grundlagen und Aussichten der Blutserumtherapie. Berliner Klinik. 1894.

— Experimentelle Untersuchungen über Diphtherie und die immunisirende Substanz des Blutserums. Berl. klin. Wochenschrift. 1893.

Babes. Behandlung der Wuthkrankheit des Menschen (Lyssa humana). Handbuch der speciellen Therapie innerer Krankheiten, Bd. I, Jena 1894.

Babes und Lepp. Vaccin antirabique. Annales de l'Inst. Pasteur. 1889.

Baginsky. Die Serumtherapie der Diphtherie nach den Beobachtungen im Kaiser- und Kaiserin-Friedrich-Krankenhaus in Berlin. Berlin 1895.

Bardach. Etude sur la diphtérie. Annales de l'Inst. Pasteur 1895.

Behring. Ueber die Ursache der Immunität von Ratten gegen Milzbrand. Centralblatt f. klin. Med. 1888.

— und Nissen. Ueber bacterienfeindliche Eigenschaften verschiedener Serumarten. Zeitschr. f. Hyg., Bd. VIII. 1890.

— und Kitasato. Ueber das Zustandekommen der Diphtherieimmunität und der Tetanusimmunität bei Thieren. Deutsche med. Wochenschr. 1890.

— Untersuchungen über das Zustandekommen der Diphtherie-Immunität bei Thieren. Deutsche med. Wochenschrift. 1890.

— Ueber Desinfection, Desinfectionsmittel und Desinfectionsmethoden. Zeitschr. f. Hyg. Bd. IX. 1890.

— Die Blutserumtherapie bei Diphtherie und Tetanus. Dieselbe Zeitschr. Band XII. 1892.

— und Wernicke. Ueber Immunisirung und Heilung von Versuchsthieren bei Diphtherie. Ebenda.

— Ueber Immunisirung und Heilung von Versuchsthieren beim Tetanus. Ebenda.

— und Frank. Experimentelle Beiträge zur Lehre von der Bekämpfung der Infectionskrankheiten. Deutsche med. Wochenschrift. 1892.

— Die Blutserumtherapie I, II. Leipzig 1892.

— und Knorr. Ueber den Immunisirungswerth und Heilwerth

des Tetanusheilserums bei weissen Mäusen. Zeitschrift f. Hyg. Bd. XIII. 1893.

Behring. Geschichte der Diphtherie. Leipzig 1893.

— Gesammelte Abhandlungen zur ätiologischen Therapie von ansteckenden Krankheiten. Leipzig 1893.

— Boehr und Kossel. Zur Behandlung diphtheriekranker Menschen mit Diphtherieheilserum Deutsche med. Wochenschrift. 1893.

— Infection und Desinfection. Leipzig 1894.

— Das neue Diphtheriemittel. Berlin 1894.

— und Ransom. Choleragift und Choleraantitoxin. Deutsche med. Wochenschr. 1895.

Beumer und Peiper. Ueber die immunisirende und heilende Wirkung antitoxischen Hammelserums gegen das Typhusgift. Zeitschr. f. klin. Medicin. 1895.

— Zur Vaccine-Immunität. Berl. klin. Wochenschr. 1895.

Bollinger. Ueber Schwindsuchts-Sterblichkeit in verschiedenen Städten Deutschlands nebst Bemerkungen über Häufigkeit der Rindertuberculose. Münch. med. Wochenschr. 1894.

Bose. Das Behring'sche Diphtherie-Heilserum und die Erfolge, welche mit demselben in der chirurgischen Klinik in Giessen erzielt worden sind. Programm der Universität Giessen 1895.

Bouchard. Sur les prétendues vaccinations par le sang. Festschrift für Virchow. Bd. III. Berlin 1891.

Brieger, Kitasato und Wassermann. Ueber Immunität und Giftfestigung. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XII. 1892.

— und Ehrlich. Ueber Uebertragung von Immunität durch Milch. Deutsche med. Wochenschr. 1892.

— und Ehrlich. Beiträge zur Kenntniss der Milch immunisirter Thiere. Zeitschrift f. Hyg. Bd. XIII. 1893.

— und Cohn. Beiträge zur Concentrirung der gegen Wundstarrkrampf schützenden Substanz aus der Milch. Zeitschrift für Hygiene. Bd. XV. 1893.

Buchner. Ueber bacterientödtende Wirkung des zellenfreien Blutserums. Centralblatt f. Bacteriologie. Bd. V und VI. 1889.

— Untersuchungen über die bacterienfeindlichen Wirkungen des Blutes und des Blutserums. Archiv f. Hyg. Bd. X. 1890.

— Ueber Hemmung der Milzbrandinfection und das aseptische Fieber. Berl. klin. Wochenschr. 1890.

— Die chemische Reizbarkeit der Leukocyten und deren Beziehung zur Entzündung und Eiterung. Berl. klin. Wochenschr. 1890.

— Tuberkulinreaction durch Proteïne nicht specifischer Bacterien. Münch. med. Wochenschr. 1891.

— Ueber Bacteriengifte und Gegengifte. Münch. med. W. 1893.

— Beruht die Wirkung des Behring'schen Heilserums auf Giftzerstörung? Berl. klin. Wochenschr. 1894.

— Neuere Fortschritte in der Immunitätsfrage. Münch. med. Wochenschr. 1894.

Buchner. Ueber Immunität und Immunisirung. Bericht erstattet für den VIII. internationalen Congress für Hygiene und Demographie zu Budapest, 1894. Münch. med. Wochenschr. 1894.

— Schutzimpfung und andere individuelle Schutzmassregeln. Penzoldt-Stintzing Handbuch der speciellen Therapie innerer Krankheiten. Bd. I. Jena 1894.

Calmette. Contribution à l'étude des venins, des toxins et des sérums antitoxiques. Annales de l'Inst. Pasteur. 1895. Refer. Hygienische Rundschau. 1895. Nr. 15.

Carbone e Foà. Sull' infezione pneumonica. Riforma medica. 1891.

Centanni. Die specifische Immunität der Elemente der Gewebe: ein Beitrag zur Kenntniss der Immunität und der Serumtherapie bei Rabies. Deutsche med. Wochenschr. 1893.

Chantemesse et Vidal. Etude expérimentale sur l'exaltation, l'immunisation et la thérapeutique de l'infection typhique. Annales de l'Inst. Pasteur. 1892.

von Dungern. Ueber die Hemmung der Milzbrandinfection durch Friedlaender'sche Bacterien im Kaninchenorganismus. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XVIII. 1894.

Ehrlich. Experimentelle Untersuchungen über Immunität. 1. Ueber Ricin. 2. Ueber Abrin. Deutsche med. Wochenschr. 1891.

— Ueber Immunität durch Vererbung und Säugung. Zeitschr. für Hyg. Bd. XII. 1892.

— und Wassermann. Ueber die Gewinnung der Diphtherie-Antitoxine aus Blutserum und Milch immunisirter Thiere. Zeitschrift f. Hyg. Bd. XVIII. 1894.

Emmerich und Fawitzky. Die künstliche Erzeugung von Immunität gegen croupöse Pneumonie und die Heilung dieser Krankheit. Münch. med. Wochenschr. 1891.

— und Mastbaum. Die Ursache der Immunität, die Heilung von Infectionskrankheiten, speciell des Rothlaufs der Schweine und ein neues Schutzimpfungsverfahren gegen diese Krankheit. Archiv f. Hyg. 1891.

— und Tsuboi. Versuch der Immunisirung von Schweinen gegen Rothlauf. Deutsche thierärztl. Wochenschrift. 1893.

— Die Heilung des Milzbrandes. Archiv für Hygiene, Bd. VI.

— Most, Scholl und Tsuboi. Die Heilung des Milzbrands durch Erysipelserum und Vorschläge über die ätiologische Behandlung von Krebs und anderen malignen Neubildungen, sowie von Lupus, Tuberculose, Rotz und Syphilis. Münch. med. Wochenschrift 1894.

— und Scholl. Klinische Erfahrungen über die Heilung des Krebses durch Krebsserum (Erysipelserum). Deutsche med. Wochenschr. 1895.

Escherich. Diphtherie, Croup und Serumtherapie. Wien 1895.

von Fodor. Ueber die Alkalicität des Blutes und Infection. Centralblatt f. Bact. Bd. XVII. 1895.

Flügge. Grundriss der Hygiene. Leipzig 1894.
Fraenkel, C. Immunisirungsversuche bei Diphtherie. Berl. klin. Wochenschr. 1890.
— Schutzimpfung und Impfschutz. Marburg 1895.
Fraenkel, E. Ueber specifische Behandlung des Abdominaltyphus. Deutsche med. Wochenschr. 1893.
Fraser. Ueber das Immunisiren von Thieren gegen das Gift der Kobra und anderer Schlangen und die Eigenschaften des Blutserums der immunisirten Thiere als Gegengift. British med. Journal. 1895. Refer. Deutsche Medicinal-Zeitung. 1895.
Freymuth. Drei Cholerafälle behandelt mit menschlichem Heilserum. Deutsche med. Wochenschr. 1894.
Gottstein. Der gegenwärtige Stand der Lehre von der Disposition. Therap. Monatshefte. 1893.
Günther. Die Blutserumtherapie gegen Diphtherie. Zusammenfassende historische Uebersicht. Hygienische Rundschau. 1895, Nr. 1—3.
Hammerschlag. Ein Beitrag zur Serumtherapie. Deutsche med. Wochenschr. 1893.
Heckel. Peptonurie nach Serumbehandlung der Diphtheritis. Münch. med. Wochenschr. 1895.
Hell. Immunisirungsversuche mit Blutserum gegen Brustseuche. Zeitschrift f. Veterinärkunde. 1892.
Héricourt et Richet. Sérothérapie dans la Syphilis. Compt. rend. de la soc. de biol. 1895. Refer. Centralblatt f. inn. Med. 1895.
— Expériences sur la sérothérapie dans la Tuberculose. Compt. rend. de la soc. de biol. 1895.
Heubner. Klinische Studien über die Behandlung der Diphtherie mit Behring'schem Heilserum. Leipzig 1895.
Hutyra. Schutzimpfungen gegen Milzbrand und Rothlauf der Schweine. Monatshefte für pract. Thierheilkunde. Bd. VI.
Issaeff. Untersuchungen über die künstliche Immunität gegen Cholera. Zeitschrift f. Hygiene. Band XVI. 1894.
Janowski. Vergleichende Untersuchungen zur Bestimmung der Stärke des Behring'schen und Roux'schen Heilserum. Centralblatt f. Bacteriologie. Bd. XVII. 1895.
von Kahlden. Ueber die Wirkung des Diphtherieheilserums auf die Nieren und das Herz. Centralblatt für allg Pathol. und pathol. Anat. Bd. VI. 1895.
Karlinski. Beeinflusst das Diphtherieheilserum irgendwie den Stoffwechsel im gesunden Organismus? Wien. med. Wochenschrift. 1895.
Kitasato. Experimentelle Untersuchungen über das Tetanusgift. Zeitschr. f. Hyg. Bd. X. 1891.
Kitt. Ueber Rauschbrandschutzimpfung mit Reinkulturen. Monatshefte für pract. Thierheilkunde. Band V. 1893.
Klemensiewicz und Escherich. Ueber einen Schutzkörper im Blute der von Diphtherie geheilten Menschen. Centralblatt für Bacteriol. Bd. XIII. 1893.

Klemperer, G. und F. Versuche über Immunisirung und Heilung bei der Pneumococcen-Infection. Berliner klin. Wochenschrift. 1891.
— G. Untersuchungen über Schutzimpfung des Menschen gegen asiatische Cholera. Berliner klin. Wochenschrift. 1892.
— G. Untersuchungen über Infection und Immunität bei der asiatischen Cholera. Zertschrift f. klin. Medicin XXV. 1894.
— F. Ueber natürliche Immunität und ihre Verwerthung für die Immunisirungstherapie. Archiv f. exp. Pathol. und Pharmakol. Bd. XXXI.
— und Levy. Ueber Typhus-Heilserum. Berliner klin. Wochenschrift. 1895.
Kollmann. Blutseruminjectionen gegen Syphilis. Deutsche med. Wochenschr. 1892.
Kossel, A. Ueber die Lymphzellen. Deutsche med. Wochenschr. 1894.
— H. Ueber die Behandlung der Diphtherie mit Diphtherieheilserum. Zeitschrift f. Hyg. Bd. XVII. 1894.
— Die Behandlung der Diphtherie mit Behring's Heilserum. Berlin 1895.
Kraus und Buswell. Ueber die Behandlung des Typhus abdominalis mit abgetödteten Pyocyaneuskulturen. Wien. klin. Wochenschrift. 1894.
Landerer. Die Behandlung der Tuberculose mit Zimmtsäure. Leipzig 1892.
Landmann. Finden sich Schutzstoffe in dem Blutserum von Individuen, welche Variola bezw. Vaccine überstanden haben? Zeitschrift f. Hyg. Bd. XVIII. 1894.
Lazarus. Ueber antitoxische Wirksamkeit des Blutserums Geheilter. Berliner klin. Wochenschrift. 1892.
Legrain. Sur les propriétés biologiques du sérum des convalescents de typhus exanthématique. Compt. rend. de la société de biol. 1895. Refer. Centralblatt für innere Medicin. 1895.
Loewy und Richter. Ueber den Einfluss von Fieber und Leucocytose auf den Verlauf von Infectionskrankheiten. Deutsche med. Wochenschr. 1895.
— Ueber Aenderungen der Blutalkalescenz bei Aenderungen im Verhalten der Leucocyten. Deutsche med. Wochenschr. 1895.
Lorenz. Ein Schutzimpfungsverfahren gegen Schweinerothlauf. Centralblatt f. Bact. Bd. XIII. 1893.
— Schutzimpfungsversuche gegen Schweinerothlauf mit Anwendung eines aus Blutserum immunisirter Thiere hergestellten Impfpräparates. Centralbl. f. Bact. Bd. XV. 1894.
Lubarsch. Ueber die bacterienvernichtenden Eigenschaften des Blutes und ihre Beziehungen zur Immunität. Centralbl. f. Bact. Bd. VI. 1894.
Maragliano. Heilung der Lungentuberculose mittelst des Tuberculose-Heilserums. Berl. klin. Wochenschrift. 1895.
Marmier. Sur la toxine charbonneuse. Annales de l' Inst. Pasteur. 1895.

Marmorek. Le streptocoque et le sérum antistreptococcique. Annales de l'Inst. Pasteur. 1895.
Matthes. Ueber die Wirkung einiger subkutan einverleibter Albumosen auf den thierischen, insonderheit auf den tuberculös inficirten Organismus. Deutsches Archiv f. klin. Medicin. 1894.
Metschnikoff. Études sur l'immunité. Annales de l'Inst. Pasteur. 1891 und 1892.
— L'état actuel de la question de l'immunité. Dieselbe Zeitschr. 1894.
Müller. Der Milzbrand der Ratten. Fortschritte der Medicin. 1893.
Nissen. Zur Kenntniss der bacterienfeindlichen Eigenschaft des Blutes. Zeitschrift f. Hygiene. Bd. VI. 1889.
Nuttall. Experimente über den bacillenfeindlichen Einfluss des thierischen Körpers. Zeitschr. f. Hyg. Bd. IV. 1888.
Orlowski. Ueber die antitoxischen Eigenschaften des Blutserums bei Kindern. Deutsche med. Wochenschrift. 1895.
Pansini. Weitere Untersuchungen über das Verhalten des Serums gegenüber den Microorganismen, insbesondere über seine Heilkraft bei der Pneumoniecoccen-Infection. Ziegler's Beiträge. Bd. XII. 1893.
Pawlowsky und Buchstab. Zur Immunitätsfrage und Blutserumtherapie gegen Cholerainfection. Deutsche med. Wochenschrift. 1893.
Pawlowsky. Ueber die Heilung des Milzbrandes mit künstlicher Leucocytose. Refer. Centralblatt für Chirurgie. 1894.
Petri und Maassen. Beiträge zur Biologie der krankheitserregenden Bacterien, insbesondere über die Bildung von Schwefelwasserstoff durch dieselben unter vornehmlicher Berücksichtigung des Schweinerothlaufs. Arbeiten aus dem K. Gesundheitsamt, Band VIII. 1893.
Petruschky. Zur Behandlung fiebernder Phthisiker. Charité-Annalen. Jahrgang XIX.
Pfeiffer, R. und Wassermann. Untersuchungen über das Wesen der Choleraimmunität. Zeitschrift f. Hyg. Bd. XIV. 1893.
— und Issaeff. Ueber die specifische Bedeutung der Cholera-immunität. Dieselbe Zeitschrift. Bd. XVII. 1894.
— R. Die Differentialdiagnose der Vibrionen der Cholera mit Hilfe der Immunisirung. Dieselbe Zeitschrift. Bd. XIX. 1895.
— Ueber die specifische Immunitätsreaction der Typhusbacillen. Deutsche med. Wochenschrift. 1894.
— Weitere Mittheilungen über die specifischen Antikörper der Cholera. Zeitschr. f. Hygiene. Bd. XX. 1895.
Rembold. Versuche über den Nachweis von Schutzstoffen im Blutserum bei Vaccine. Centralblatt für Bacteriologie. Bd. XVIII. 1895.
Richter. Histologische Untersuchungen über die Einwirkung der Zimmtsäure auf tuberculöse Kaninchen. Virchow's Archiv. Band 133.
Richter und Spiro. Ueber die Wirkung intravenöser Zimmt-

säureinjection auf das Blut. Archiv für exp. Pathol. und Pharmak. Band 34. 1894.

Roemer. Tuberculin durch Bacterienextracte. Wien. klin. Wochenschrift. 1891.

Rotter. Ein mit Tetanusheilserum behandelter Fall von Wundstarrkrampf. Deutsche med. Wochenschr. 1893, und Behring: Blutserumtherapie II.

Roux et Vaillard. Contribution à l'étude du tétanus. Annales de l'Inst. Pasteur. 1893.

Roux. Sur les sérums antitoxiques. Communication faite au congrès de Budapest. Annales de l'Inst Pasteur. 1894.

— et Martin. Etude de la diphthérie (sérum-thérapie). Ibid.

— Martin et Chaillou. 300 cas de diphthérie traités par le sérum antidiphtérique. Ibidem.

Rumpf. Die Behandlung des Typhus abdominalis mit abgetödteten Kulturen des Bac. pyocyaneus. Deutsche med. Wochenschrift. 1893.

Sander. Das Lorenz'sche Schutzimpfungsverfahren gegen Schweinerothlauf Archiv für wissenschaftl. und pract. Thierheilkunde. Bd. XXI.

Schattenfroh. Ueber die Wirkung von Bacterienproteïnen auf rotzkranke Meerschweinchen mit besonderer Berücksichtigung des Malleïns. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XVIII. 1894.

Schneidemühl. Die Blutserumimpfungen und die bisherigen Erfolge ihrer Anwendung zum Schutze und zur Heilung von Thierseuchen. Thiermedicinische Vorträge. Band III, Heft 6. 1894.

Schütz. Die Lungenseucheimpfung und ihre Antiseptik. Festschrift für Virchow. 1891.

— Versuche zur Immunisirung von Pferden und Schafen gegen Tetanus. Zeitschrift für Hyg. Bd. XII. 1892.

Semmer. Sur la valeur diagnostique, prophylactique et thérapeutique de la malléine et d'autres substances. Arch. des sciences biol. publ. par l'Inst. imp. de méd. exper. à St. Petersbourg. Refer. Cent. für Bact. Bd. XVII, Nr. 9–10.

Smirnow. Ueber die Behandlung der Diphtherie mit künstlichen Antitoxinen. Berl. klin. Wochenschr. 1895.

Sobernheim. Experimentelle Untersuchungen über Choleragift und Choleraschutz. Zeitschrift für Hygiene. Band XIV. 1893.

— Zur intraperitonealen Cholerainfection der Meerschweinchen. Hyg. Rundschau 1893.

— Beobachtungen über das Auftreten specifischer Schutzstoffe im Blute von Cholerareconvalescenten. Hygienische Rundschau. 1895.

Soltmann. Die Serumbehandlung der Diphtherie. Deutsche med. Wochenschrift. 1895.

Spengler. Ueber Lungentuberculose und bei ihr vorkommende Mischinfectionen. Zeitschr. f. Hyg., Bd. XVIII. 1894.

Spiegler. Ueber Localreaction in Folge hypodermatischer Einverleibung chemischer Verbindungen. Centralblatt für klin. Medicin. 1893.
Stern. Ueber die Wirkung des menschlichen Blutes und anderer Körperflüssigkeiten auf pathogene Microorganismen. Zeitschr. für klin. Medicin. Bd. XVIII.
— Ueber Immunität gegen Abdominaltyphus. Deutsche med. Wochenschr. 1892.
— Die Wirkungen des menschlichen Blutserums auf die Typhusinfection. Zeitschr. für Hyg. Bd. XVI. 1894.
— Ueber einige neuere Ergebnisse auf dem Gebiete der Immunitätslehre. Zusammeufassendes Referat. Centralblatt für allg. Path. 1894.
Steffens. Impfungen mit Blutserum bei Brustseuche. Zeitschrift für Veterinärkunde. 1894.
Tizzoni und Cattani. Ueber die Eigenschaft des Tetanusantitoxins. Centralblatt für Bact. Bd. IX. 1891.
— Weitere experimentelle Untersuchungen über die Immunität gegen Tetanus. Berl. klin. Wochenschr. 1893.
— und Centanni. Heilung der Wuthkrankheit. Deutsche med. Wochenschr. 1891.
— Serum gegen Rabies von hoher immunisirender Kraft auf den Menschen anwendbar. Berl. klin. Wochenschr. 1894.
— Ueber das Vorhandensein eines gegen Tuberculose immunisirenden Princips im Blute von Thieren, welche nach der Methode von Koch behandelt worden sind. Centralblatt für Bacteriol. Band XI. 1892.
Vaillard. Sur les propriétés du sérum des animaux réfractaires au tétanus. Semaine médicale. 1891.
— De l'action des humeurs d'un animal immunisé contre le tétanus sur le virus de cette maladie. Annales de l'Inst. Pasteur. 1892.
Viquerat. Das Staphylococcenheilserum. Zeitschrift für Hygiene. Band XVIII. 1894.
Wassermann. Untersuchungen über Immunität gegen Cholera asiatica. Zeitschrift für Hygiene, Band XIV. 1893.
— Ueber Concentrirung der Diphtherieantitoxine aus der Milch immunisirter Thiere. Zeitschrift für Hygiene. Band XVIII. 1894.
— Ueber die persönliche Disposition und die Prophylaxe gegenüber Diphtherie. Zeitschrift für Hygiene. Bd. XIX. 1895.
Winternitz. Vor- und Nachtheile der Anwendung des kalten Wassers. Pester med. chirurg. Presse. 1894.
von Wunschheim. Die Lungentuberculose als Mischinfection. Prager med. Wochenschr. 1895.
Yersin, Calmette et Borrel. La peste bubonique. Annales de l'Inst. Pasteur. 1895.



